

MALIGNUS VÉRKÉPZŐRENDSZERI ZAVAROK KORAI TÜNETEI

A vérképzőrendszer malignus betegségei klonális természetűek. Az akut leukémiákban látható atípusos blasztsejtek, az idült hematopoetikus malignitások esetében a morfológiailag érettnék tűnő sejtek többsége is, egyetlen transzformált elődsejtből származnak, amelynek élettani proliferációs és differenciálódási programja szomatikus mutációk sorozata nyomán siklott ki. Mérsékelt égővi, fejlett országokban a rosszindulatú gyermekkori betegségek mintegy 30%-át a vérképzőrendszer malignus zavarai képezik. Hazánkban évente 60-90 új eset jelentkezésével kell számolnunk. A gyermekkori leukémia leggyakoribb típusa az akut lymphoblastos leukémia (ALL). Az akut myeloid leukémia (AML) előfordulása mintegy harmada az ALL-es eseteknek. A klonális leukémiák többnyire AML képében jelentkeznek. A mieloproliferatív kórképek és a myelodysplasiás szindrómák (MDS) az összes gyermekkori hematopoetikus malignitás mintegy 3-13%-át képezik (1-3). Gyermekkorban az előbbiektől közül a krónikus myeloid leukémia (CML), az utóbbiak közül a refrakter anémia (RA), a RA blasztsejt túlsúllyal (RAEB) és a RAEB leukémiás transzformációja (RAEB-t) fordul elő számottevő gyakorisággal (3, 4). A két kórkép közötti átmenetet képviseli a juvenilis myelomonocytaer leukémia (JMML), a csecsemőkor ritka, de jellegzetes idült rosszindulatú vérképzőszervi megbetegedése (3).

Korai kórismeret szerepe

A múlt század utolsó harmadáig a rosszindulatú vérképzőrendszeri kórképek gyógyíthatatlan betegségeknek számítottak.

Hazánkban évente 60-90 új gyermekkori malignus vérképzőszervi betegség keletkezik. A gyermekkori leukémia leggyakoribb típusa az akut lymphoblastos leukémia (ALL). Az akut myeloid leukémia (AML) előfordulása mintegy harmada az ALL-es eseteknek. A mieloproliferatív kórképek és a myelodysplasiás szindrómák (MDS) az összes gyermekkori hematopoetikus malignitás mintegy 3-13%-t képezik. Az ALL-es betegek több mint 70%-a, az AML-es betegek mintegy 40-50%-a számíthat tartós túlélésre, gyógyulásra. A helyesen értékelt korai tünetek alapján időben megállapított kórisme alapvetően fontos betegeink gyógyulása szempontjából. A malignus sejtpopuláció visszaszorítja az élettani vérképző elemeket. A normális vörös- és fehérvérsejtek, vérlemezkék hiánya vérszegénységgel, fertőzésekkel, vérzésekkel jellemzett „hematopoetikus manifesztációt” idéz elő. A kóros sejtek a csontvelő mellett más szerveket is infiltrálnak, ezáltal jellegzetes szervi tüneteket is észlelhetünk.

Napjainkban a gyermekkori ALL-es betegek több mint 70%-a, az AML-es betegek mintegy 40-50%-a számíthat tartós túlélésre, gyógyulásra. Ennek ellenére a malignus hematopoetikus kórképek, az egyéb rosszindulatú daganatos betegségekkel együtt, a gyermekkori halandóság vezető okai közé tartoznak a fejlett országokban, így hazánkban is (1, 2, 5). A gyógyulás alapvető feltétele, hogy a gyanú a beteget panaszai miatt elsőként vizsgáló orvosban a klinikai tünetek, a rendelkezésre álló alapvető laboratóriumi leletek alapján megfogalmazódjék. Ezt követően a kellő tapasztalatokkal rendelkező gyermekhematológiai-onkológiai centrumok* feladata a betegség igazolása a perifériás vér és a csontvelő morfológiai vizsgálatával, immunológiai, cito- és molekuláris genetika elemzésével, egyéb kiegészítő laboratóriumi és képalkotó módszerek alkalmazásával. A kórismézéssel egyidejűleg haladéktalanul meg kell kezdenünk a szupportáló kezelést, amelyet a diagnózis megállapítását köve-

**KISS CSONGOR
DR.**

DEBRECENI EGYETEM,
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KÖZPONT,
GYERMEKKLINIKA,
DEBRECEN

*HAZAI GYERMEKHEMATOLÓGIAI-ONKOLÓGIAI KÖZPONTOK:
BUDAPESTEN: BETHESDA KÓRHÁZ, HEIM PÁL KÓRHÁZ, MADARÁSZ UTCAI KÓRHÁZ, SEMMELWEIS EGYETEM I. GYERMEKKLINIKA, II. GYERMEKKLINIKA. DEBRECENBEN: DE OEC GYERMEKKLINIKA, MISKOLCON: BAZ MEGYEI KÓRHÁZ GYERMEKÉGSZÉSGÜGYI KÖZPONT, PÉCSETT: PTE GYERMEKKLINIKA, SZEGEDEN: SZTE GYERMEKKLINIKA, SZOMBATHELYEN: VAS MEGYEI MARKUSOV-SZKY KÓRHÁZ GYERMEKOSZTÁLY

tően, akut leukémia esetén, nemzetközi protokollok szerint folytatott kombinált citosztatikus kezeléssel teszünk kuratív-
vá (6, 7). Szükség esetén (magas kockázatú ALL, AML, akut leukémia első korai vagy második késői relapszusa, CML, MDS) az első lehetséges időpontban meg-
tesszük a csontvelő átültetés előkészítéséhez szükséges lépéseket (8). A késedel-
mesen, vagy hibásan alkalmazott gyógy-
mód veszélyezteti betegünk életkilátását.
Így a helytelen kórismézés alapján beve-
zetett és alkalmazott kortikoszteroid
monoterápia gyermekkori ALL-ben a kli-
nikai tüneteket és a diagnosztikus értékű
laboratóriumi elváltozásokat átmenetileg
elfedi, a beteg gyógyulási esélyét súlyo-
san, egy nagyságrenddel rontja (9).

A gyermekkori ALL tünetei

A gyermekkori ALL változatos tünetekkel jelentkezik. Néha tünetmentes gyermek véletlen vérvizsgálata során ismerjük fel, máskor akut életveszélyes formában lép fel a betegség. A leggyakoribb panaszok, prezentációs tünetek – rossz közérzet, fáradékonyság, sápadtság, láz, makacs fertőzések, bőr- és nyálkahártyavérzések – a csontvelő működési zavarának következményei. Ugyancsak gyakori (30-40%) a nyirokszervek és a máj infiltrációjából eredő hepatosplenomegalia és lymphadenopathia – mértékük arányos a teljes leukémiás sejttömeggel. A tünetek egy részéért a leukémia sejtek extramedulláris, extralimfatikus inváziója felelős. A központi idegrendszer érintettsége generalizált neurológiai és göctünetekkel járhat: agyi nyomásfokozódás jeleit, ritkábban agyidegbénulásokat észlelhetjük. A likvorban ilyenkor pleocytosist találunk, a sejtek blaszt morfológiájúak. A testisek infiltrációja egy vagy kétoldali fájdalommentes heremegnagyobbodásként jelentkezik. Valamivel ritkább az ovariumok érintettsége. A vesék a diagnózis megállapítása idején gyakran infiltráltak, de megnagyobbodásuk többnyire csak képalkotó eljárásokkal észlelhető, tünetet ritkán okoznak. Gyakori panasz a csontfájdalom, fájdalmasak, duzzadtak lehetnek az ízületek. Az effort, ritkábban nyu-

galmi dyspnoe az anémia, ritkábban a mellkasröntgen felvételen kimutatható elülső mediastinális térfoglalást okozó, a T-sejtes ALL-re jellemző thymus megnagyobbodás lehet. A hasi nyirokcsomók, a gyomor-bél-rendszer limfoid elemeinek infiltrációja érett B-sejtes (Burkitt) ALL-re jellemző. A leukémia sejtek infiltrálhatják a szem képleteit és a bőrt – leukemid vagy szubkután csomók formájában. A kórtörténet szerint a tünetek a beteg jelentkezése előtt többnyire néhány nappal, néhány héttel léptek fel először, ritkábban akár néhány hónapos releváns kórelőzményre is fényt deríthet a gondos exploráció (7, 10). A perifériás vérben általában normokrom normocytás anémiát, thrombocytopeniát találunk. A fehérvérsejtek száma széles határok ($1 < fvs < 100$ G/L) között változhat. Gyakori a neutropénia, ritkán eozinofiliát észlelünk. A perifériás vérkenetben nem feltétlenül találunk blaszt sejteket (aleukémiás leukémia). Az ALL-s gyermekek 10%-ának nincs kimutatható eltérése a perifériás vérben a prezentáció idején. A diagnózis megállapításához elengedhetetlen a csontvelő vizsgálata. A csontvelői aspirátumban a reziduális normális vérvépző elemek mellett általában csaknem homogén, az egészséges csontvelői sejtek színes sokféleségéhez viszonyítva monomorf, atípusos blaszt sejt infiltrációt látunk. Leukémiát gyanítunk, ha a csontvelői blasztsejtek aránya meghaladja az 5%-ot, az ALL diagnosztikus kritériuma a legalább 25%-os blasztos infiltráció. A csontvelői aspirátum időnként szegényes lehet, a leukémia sejtek az egyébként sejtsegregény csontvelőt fokálisan infiltrálják. Ilyen esetekben a csontvelő biopszia elvégzése teszi lehetővé az ALL kórismézését (7, 10).

A klinikai tünetek és a vérkép alapján az ALL-t általában az idiopátiás thrombocytopeniás purpurától (ITP), egyéb malignus vérvépzőrendszeri zavaroktól, a csontvelőt infiltráló disszeminált szolid tumoroktól, elsősorban neuroblastomától, aplasztikus anémiától, agranulocytosistól, mieloproliferatív betegségektől, mononucleosis infectiosa szindrómától, bakteriális és vírusfertőzésekhez társuló leukémoid reakciótól, szeptikus neutrope-

Tünet	ALL (%)	AML (%)
Hepatosplenomegalia	68	70
Láz	61	34
Sápadtság	55	25
Vérzés	48	33
Ízületi vagy csontfájdalom	38	18
Étvágytalanság, fogyás	33	22
Gyengeség, fáradékonyság	30	19
Lymphadenopathia	15	14
Idegrendszeri tünetek	ritka	10
Bőrinfiltráció	ritka	5 (M4, M5)
Gingiva hyperplasia	elvértve	8 (M4, M5)

**1. TÁBLÁZAT:
A GYERMEKKORI
ALL ÉS AML KLI-
NIKAI TÜNETEI-
NEK ÖSSZEHA-
SONLÍTÁSA**

niától, osteomyelitistől, csonttumoroktól, juvenilis rheumatoid arthritistől (JRA) kell elkülönítenünk. Különösen hangsúlyozni kívánjuk a csontvelő vizsgálatának szükségességét, ha a feltételezett ITP vagy JRA miatt kortikoszteroid kezelést kívánunk bevezetni.

A gyermekkori AML tünetei

A prezentációs tünetek hasonlítanak a gyermekkori ALL-re (1. táblázat) (11). Vérzés nemcsak thrombocytopenia, hanem a leukémiás promyelocytákból, monoblasztokból, monocytákból felszabaduló prokoaguláns által előidézett disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC) következtében is felléphet. A bőr illetőleg a lágy kötőszövet érintettsége chloroma ké-

pében jelentkezhet. A myeloid blasztsejtekből álló, myeloperoxidáz tartalma miatt a metszleten zöldes színű tumor gyakran az orbita képleteiben vagy paraspinálisan manifesztálódik (12). AML gyakrabban keletkezik bizonyos genetikai instabilitással járó betegségekben, sugár, vagy citosztatikus terápiát követően (2. táblázat) (11). Az elkülönítésben az ALL illetőleg az ALL differenciál diagnózisánál felsorolt betegségek és állapotok jönnek szóba.

**Adult CML, JMML és
myelodysplasiás szindróma**

A Philadelphia kromoszómával – t(9;22) – jellemzett adult CML ritkán gyermekkorban is felléphet. A gyermek közérzete rossz, súlygyarapodása megáll, vagy éppen fogyást észlel a szülő. A kezdeti nem specifikus tünetekhez később csont és ízületi fájdalmak, chloroma, jelentős splenomegalia, a hyperleukocytosis szindróma tünetei társulhatnak. Igen magas, jellegzetesen 100 G/L fölötti a fehérvérsejt szám, a perifériás vérben a blasztsejtektől az érett morfológiájú, de csökkent alkális foszfatáz aktivitású neutrofil granulocytákig a myeloid elődsejtek színes spektrumát látjuk. Jellegzetes az enyhe anémia és thrombocytosis (13).

Hasonló tünetekkel jár, de típusosan a csecsemő- és kisdedkor betegsége a JMML. Szemben az adult típusú CML-lel jellegzetes az ekcémaszerű bőrkiütés. Philadelphia transzlokációt sohasem találunk, patognómikus, de nem kötelező

**2. TÁBLÁZAT:
AML KELETKEZÉ-
SÉRE
PREDISZPONÁLÓ
BETEGSÉGEK,
ÁLLAPOTOK (11)**

Down-szindróma
Fanconi anémia
Bloom-szindróma
Ataxia teleangiectasia
Kostmann-szindróma
Diamond-Blackfan-anémia
Shwachman-szindróma
Klinefelter-szindróma
Turner-szindróma
von Recklinghausen-kór
Incontinentia pigmenti
Megelőző sugárkezelés
Megelőző citosztatikus kezelés

kromoszóma eltérés a 7-es monoszómia, vagy a 7-es kromoszóma hosszú karjának hiánya. A perifériás vérben enyhe anémiát, thrombocytopeniát, mérsékelt leukocytosist (Fvs többnyire <100 G/L) észlelünk. A fehérvérsejtek többsége különböző érettségű monocyta, atípusos myelomonocyter alak. A sejtek kolónia képződése fokozott mértékben serkenthető granulocyta-makrofág kolónia-stimuláló faktoral. Szemben az adult CML-lel, magas a főtális hemoglobin szint (3, 7, 13). A myelodysplasiás szindrómát inefektív vérképzés (hipercelluláris csontvelő, perifériás cytopenia) jellemzi. A sejtek morfológiája szabálytalan, az elődsejtek megablasztos jellegűek. Gyermekkori MDS-ben gyakori tünet a sápadtság, a bőr- és nyálkahártyavérzések, a lázas állapot. Hepatosplenomegalia a JMML kivételével nem fordul elő, vagy nem jelentős mértékű. Gyakori a leukémiás transzformáció, a gyermekkori AML 6-37%-ában találunk a kórelőzményben MDS-t (14).

A hyperleukocytosis és tumor lízis szindróma (TLS)

Akut életveszélyes állapotot képvisel a rosszindulatú vérképzőszervi betegségek egy részében a hyperleukocytosis szindróma. ALL-es betegek 9-13%-ában, AML-es betegek 5-22%-ában, a CML krónikus fázisában észlelt csaknem valamennyi beteg esetében a fehérvérsejt szám meghaladja a 100 G/L-t. A leukosztázis hypoglikémiát, acidosist, agyvérzést, trombózt, tüdővérzést, felnőttkori respirációs distressz szindrómát (ARDS), oliguriát, priapismust okozhat. A szindróma észlelése-

kor azonnal el kell kezdenünk a beteg azonnali hidrálását (3000 ml/m²/nap), sav-bázis és elektrolit korrekcióját, vérzés esetén friss fagyasztott plazmáplazma (FFP) kell adnunk, trombocitát pótolnunk. A gyermekhematológiai központban folytatjuk a szupportáló kezelést, a TLS veszélye miatt haladéktalanul, de kíméletesen megkezdjük a citoredukciót mérsékelt dózisú citosztatikus kezeléssel vagy citaferezissel. TLS, a daganatos sejtömeg gyors szétesését követő, a vese kiválasztó működését meghaladó hyperuricaemia, hyperkalaemia és hyperphosphataemia triádja nemcsak citosztatikus kezelés következménye lehet, hanem a gyors proliferációs rátájú malignus betegségek, így Burkitt ALL esetében spontán is felléphet. A manifesztációs tünet haematuria, cristalluria, oligo-anuria lehet (15).

Megbeszélés

A rosszindulatú vérképzőszervi betegség klinikai tüneteit a kóros klón és a szervezet kölcsönhatása szabja meg. A malignus sejtpopuláció visszaszorítja az életani vérképző elemeket. A normális vörös- és fehérvérsejtek, vérlemezkék hiánya vérszegénységgel, fertőzésekkel, vérzésekkel jellemzett „hematopoetikus manifesztációt” idéz elő. A kóros sejtek a csontvelő mellett más szerveket is infiltrálnak, ezáltal jellegzetes szervi tüneteket is észlelhetünk. A kezelés célja a leukémia sejtek eradikációja (16). A helyesen értékelt korai tünetek alapján időben megállapított kórisme alapvetően fontos betegeink gyógyulása szempontjából.

Irodalom

1. Török S., Borgulya G., Schuler D.: A gyermekkori rosszindulatú daganatok gyakoriságának és túlélési mutatóinak változásai 1988-1997 között az országos gyermektumor regiszter adatai alapján. *Orvosi Hetil.* 142, 1211-1215, 2001.
2. Jakab Z., Balogh E., Kiss C. és mtsai.: Epidemiologic studies in a population based childhood cancer registry in North-East Hungary. *Med. Pediatr. Oncol.* 38, 338-344, 2002.
3. Emanuel P. D.: Myelodysplasia and myeloproliferative disorders in childhood: an update. *Br. J. Haematol.* 105, 852-863, 1999.
4. Balogh E., Kiss C., Jakab Z. és mtsai.: Citogenetikai vizsgálatok jelentősége gyermekkori myelodysplasiás szindrómában. *Gyermekgyógyászat* 51, 130-136, 2000.
5. D'Angio J. G.: Perspectives in pediatric oncology. *Gyermekgyógyászat* 49, 314-318, 1998.
6. Schuler D.: Systemizing childhood cancer care in Hungary: twenty-five years of progress. *Med. Pediatr. Oncol.* 32, 68-70, 1999.
7. Kiss C.: A vérképzőrendszer betegségei. In: Maródi L. (szerk.): *Gyermekgyógyászat. Második, bővített, átdolgozott kiadás* (pp. 458-495), Medicina, Budapest, 2002.
8. Nagy K.: Csontvelő-transzplantatio. In: Maródi L. (szerk.): *Gyermekgyógyászat. Második, bővített, átdolgozott kiadás* (pp. 545-550), Medicina, Budapest, 2002.
9. Révész T., Kardos G., Kajtár P. és mtsai.: A Prednisolon előkezelés hatása akut lymphoid leukémiás gyermekek túlélésére. *Orv. Hetil.* 125, 3155-3159, 1984.
10. Poplack D. G.: Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. In: Hoffman R., Benz E. J., Jr., Shattil S. J. és mtsai. (szerk.): *Hematology. Basic Principles and Practice* (pp. 776-784), Churchill Livingstone, New York, 1991.
11. Odom L. F.: Pediatric acute nonlymphocytic leukemia. In: Hoffman R., Benz E. J., Jr., Shattil S. J. és mtsai. (szerk.): *Hematology. Basic Principles and Practice* (pp. 748-759), Churchill Livingstone, New York, 1991.
12. Belasco J. B., Sinniah D., Meadows A. T.: Acute myeloid leukemia (AML). In: D'Angio G. J., Sinniah D., Meadows A. T. és mtsai.: *Practical pediatric oncology* (pp. 246-250), Wiley and Sons, New York, 1992.
13. Lange B. J.: Chronic myeloid leukemia, preleukemia, and myelodysplasia. In: D'Angio G. J., Sinniah D., Meadows A. T. és mtsai.: *Practical pediatric oncology* (pp. 252-258), Wiley and Sons, New York, 1992.
14. Schwartz C. L.: The myelodysplastic syndromes and myeloproliferative syndromes in children. In: Hoffman R., Benz E. J., Jr., Shattil S. J. és mtsai. (szerk.): *Hematology. Basic Principles and Practice* (pp. 889-896), Churchill Livingstone, New York, 1991.
15. Kiss C.: Sürgősségi ellátást igénylő gyermekhematológiai állapotok. *Focus Med.* 1, 29-38, 1999.
16. Kornhuber B.: Milestones in pediatric oncology. *Gyermekgyógyászat* 49, 309-313, 1998.

Allergia?

Erolin[®]
loratadin



ÚJ
Parlazin[®]
cetirizin

Minden betegének megoldást ajánlunk!