

# A GYERMEKKORI DAGANATOS BETEGSÉGEK KORAI DIAGNÓZISA. A DIAGNÓZIS KÉSLEKEDÉSÉNEK LEHETSÉGES OKAI

A GYERMEKKORI ROSSZINDULATÚ BETEGSÉGEK KEZELÉSI EREDMÉNYEI AZ UTÓBBI ÉVEKBEN JELENTŐSEN JAVULTAK: MEGNŐTT A MALIGNUS BETEGSÉGBŐL GYÓGYULTAK SZÁMA, ÉS JAVULT A TÚLÉLŐK ÉLETMINŐSÉGE IS. UGYANAKKOR A BETEGEK EGY RÉSZÉT MA IS A TERÁPIÁVAL DACOLÓ ALAPFOLYAMAT, VAGY AZ AGRESSZÍV KEZELÉS KORAI MELLÉKHATÁSAI MIATT VESZÍTJÜK EL. A GYÓGYULÁS FELTÉTELE AZ IDŐBEN FELISMERT BETEGSÉG ADEKVÁT KEZELÉSE. MUNKÁMBAN AZOKAT A SZEMPONTOKAT, ÁLLAPOTOKAT ÉS TÜNETEKET FOGLALOM ÖSSZE, AMELYEK ISMERETE SEGÍT A BETEGSÉG FELISMERÉSÉBEN. ÚTALOK AZOKRA A MEGTÉVESZTŐ JELEKRE ÉS TÜNETEKRE IS, AMELYEK MÁS IRÁNYBA TERELVE FIGYELMÜNKET, FELELŐSEK LEHETNEK A DIAGNÓZIS KÉSÉSÉÉRT.

**OLÁH ÉVA DR.**

DEBRECENI EGYETEM  
ORVOS ÉS EGÉSZSÉG-  
TUDOMÁNYI CENTRUM,  
GYERMEKKLINIKA,  
DEBRECEN

**A** gyermekkori rosszindulatú betegségek kezelési eredményei az utóbbi években jelentősen javultak: megnőtt a malignus betegségből gyógyultak száma, és javult a túlélők életminősége is (12, 16). Ugyanakkor a betegek egy részét ma is a terápiával dacoló alapfolyamat, vagy az agresszív kezelés korai mellékhatai (csontvelő aplázia okozta infekciók, vérzések) miatt veszítjük el (7, 8). A hosszan túlélő betegek, a gyógyultak számára további veszélyt jelentenek a kezelés késői szövődményei, mindenekelőtt a második tumorok fellépése (7, 8). A gyógyulás feltétele az időben felismert betegség adekvát kezelése (17).

Ebben a korszerű diagnosztikus eszközök (ultrahang, CT, MRI, PET), s új kezelési eljárások: kombinált kemoterápia, allogén és autológ csontvelő transzplantáció, irradiációs kezelés és a mindezt lehetővé tevő intenzív szupportív terápia vannak segítségünkre. Ahhoz azonban, hogy a specialista az említett eszközök és eljárások birtokában a diagnosztikus vizsgálatokat és a szükséges kezelést időben elkezdhesse, a betegnek el kell hozzá jutnia: valakinek fel kell ismerni a gyanús tüneteket, fel kell vetni a malignus betegség gyanúját. Ennek hiányában hosszú

hetek, néha hónapok telnek el a diagnózis felismerése előtt, s közben progrediál a folyamat, rontva a kezelés eredményességének, a beteg gyógyulásának esélyeit (5, 6). Az időben felállított diagnózis jelentősége, hogy – amellett, hogy az adekvát terápia alapja – rendszerint egy kevésbé agresszív, rövidebb időtartamú és így kevésbé toxikus kezelés alkalmazásának lehetőségét teremti meg, ezáltal növelve nemcsak a túlélők számát, hanem javítva a túlélők életminőségét is. A daganatos betegség gyanúját az észlelt tünetek alapján már a szülő felvetheti, de az alapvetően a házigyermekorvos és/vagy a családorvos feladata és felelőssége. Ez azonban gyakran nem könnyű: sokszor banális betegségek gyakori tünetei, vagy nem-malignus krónikus betegségek tünete között kell felismerni a leukémiára, lymphomára, agydaganatra, vagy egyéb lágyrésztumorra figyelmeztető jeleket (17).

A malignus betegség felismerését segíti, ha egyrészt ismerjük a daganatra hajlamosító örökletes állapotokat, a daganatot indukáló, vagy provokáló kiváltó környezeti ártalmakat, másrészt, ha helyesen értékeljük a leukémiára, daganatra utaló korai klinikai tüneteket.

## Daganatos megbetegedésre hajlamosító örökletes kórképek

Számos olyan örökletes kórkép ismert, amely fokozott kockázatot jelent daganat kialakulására. Ezeknek a kórképeknek az ismerete felhívja a figyelmünket a veszélyeztetett családtagokra, és segítségünkre

van a kezdeti fenyegető tünetek korai felismerésében. A daganatra hajlamosító örökletes kórképeket patomechanizmusuk szerint az alábbi csoportokba sorolhatjuk (10):

1. familiáris tumorok,
2. monogénesen öröklődő állapotok:
  - „rákos család szindrómák”, amelyekben a daganatra való hajlam autoszómális domináns módon öröklődik,
  - „mendeli rák-szindrómák”, amelyekben a daganat öröklődik autoszómális domináns módon,
  - a kromoszóma törékenységgel és DNS-repair defektussal járó szindrómák, immundeficienciák,
3. konstitucionális kromoszómaaberrációk.

### Familiáris tumorok

Egyes daganatok, pl. a Wilms-tumor, retinoblastoma, hepatoblastoma, stb. familiáris formái a felelős tumorszuppresszor génpár egyik alléljának öröklött (germ line) mutációjával járnak. Ez az öröklött mutáció, amely minden szomatikus sejtben kimutatható, hajlamosít a második mutációra, amely már a tumor kiindulásául szolgáló sejtekben következik be és a daganat tényleges kialakulásához vezet. (Ez az esemény a „heterozigótaság elvesztése”).

Jóllehet célzott molekuláris vizsgálatokkal az első mutáció, s így a daganatra való hajlam az érintett családtagokban kimutatható, erre a szűrővizsgálatra ma még ritkán kerül sor (11). Ezért különösen fontosak azok a figyelmeztető fizikális jelek, amelyek a tumorspecifikus génnel szomszédos, domináns hatású, ezért egy allél károsodásakor is manifesztálódó gének károsodására vezethetők vissza: a Wilms-tumor génnel azonos régióban lévő és azzal együtt károsodó egyéb gének hatása WAGR-szindrómához (aniridia, gonadoblastoma, mentális retardáció), hemihipertrófiához és/vagy a kataláz aktivitásának 50%-os csökkenéséhez vezet, jelezve az egyén daganat kialakulására való hajlamát. Hasonló figyelmeztető szomatikus jelek retinoblastoma deléciós formájában is megfigyelhetők lehetnek. Nemrégiben hemihipertrófia és embrionális rhabdomyosarcoma társulását közölték (15).

Ilyenkor a gyermek és fiatal felnőtt folyamatos figyelemmel kísérése, rendszeres UH-vizsgálata lehetővé teszi a tumor korai felismerését és eredményes kezelését.

### Monogénesen öröklődő állapotok

Egyes családokban a *daganatra való hajlam* domináns módon öröklődik, inkomplett penetranciával. Emellett több olyan mendeli öröklődésű szindróma ismert, amely nagy kockázatot jelent malignus betegség kialakulására.

#### „Rákos család szindrómák”

Vannak családok, amelyekben több családtagban fejlődik ki daganat, bár azok különböző eredetűek. A tumorok rendszerint kétoldaliak, vagy multifokálisak, s korábbi életkorban jelentkeznek, mint az átlagnépességben. Ezekben a családokban egy tumorszuppresszor gén germinális mutációja következtében a *rákhajlam* autoszómális domináns módon öröklődik 80–90%-os penetranciával, úgyhogy a beteg utódainak 40%-ában alakul ki daganat, leggyakrabban lágyrész-szarkómák, emlő- és agytumorok.

#### „Mendeli rákszindrómák”:

##### *dominánsan öröklődő tumorok*

Számos olyan betegség ismert, ahol a génmutáció (k) eredményeképpen *maga a daganat* öröklődik autoszómális domináns módon. Ilyen a familiáris adenomatózis polipózis, amely olyan malignitás veszélyt jelent, hogy proflaktikus colectomiát tesz szükségessé. Az öröklött colorectalis karcinóma (familiáris adenomatózis polipózis coli) már gyermekkorban manifesztálódhat. A kezdeti tüneteket gyakran nem veszik komolyan, ezért a betegség elkésve kerül felismerésre. *Brown és mtsai.* (3) eseteiben az első klinikai tünetek és a diagnózis tisztázása között átlagban négy és fél hónap telt el, s a betegek már az első műtétnél távoli metasztázisokban szenvedtek. A diagnózis késése, a betegség már előrehaladott stádiuma és a differenciálatlan tumor szövettani képe együttesen eredményezett kedvezőtlen prognózist. A normális colon-epitheliumnak karcinómává alakulása meghatározott stádiumokon keresztül alakul ki. Az induló adenomatózis, majd az ezt követő lépések meghatározott genetikai változásokkal függnek össze: az első esemény az 5q-n lévő APC tumorszuppresszor gén funkcióvesztése, amit a 18q-n lokalizálódó DCC és a 17p-n található p53 mutációja, vagy elvesztése követ. Mindehhez egy ras onkogén aktiválódása társul. A tumor familiáris előfordulásának ismeretében az első mutációt hordozó családtagok linkage-analízissel,

vagy a mutáció direkt analizisével kiszűrhetők. Alkalmasság a génhordozók kimutatására a familiáris adenomatózis kísérő tüneteinek, a retinális pigmentepithelium kongenitális hipertrófiájának igazolása.

A családtagokban fellépő vérző vagy invaginációt okozó hamartomás gasztrointesztinális polipok a gyomorban, a vékony- és vastagbélben a buccalis nyálkahártya és az ajkak pigmentációjával Peutz–Jeghers-szindrómára utalnak. A polipok rendszerint jóindulatúak, de az esetek 5%-ában malignus elfajulás következik be. E domináns szindrómában ovárium-, emlő- és endometrium tumorok is előfordulnak. A várható tumorok ismeretében gondos követéssel biztosíthatjuk azok időben történő felismerését és műtéti eltávolítását.

A dominánsan öröklődő daganatok sorában a jellemző klinikai tünetekkel bíró neurofibromatosis 1-es és 2-es típusát kell említenünk: a kávéfoltok, a kután neurofibromák, a szivárványhártyán látható Leisch-csomók utalnak a betegségekre. A benignus opticus gliomák és spinális neurofibromák időben eltávolíthatók, de az alapbetegség ismeretében 5%-ban várható malignus tumorok, neurofibrosarcoma, vagy embrionális tumorok esetében is segíthet az időben történő felismerés és a sebészi eltávolítás. Mindkét típus génjét klónozták, s mutációik igazolása a preszimptomatikus és prenatális diagnosztikát is lehetővé teszi.

A változatos manifesztációjú, dominánsan öröklődő szklerózis tuberosára az agy, a szív, a vese, a retina és a bőr hamartómái, az epilepszia és a súlyos retardáció a jellemzőek.

A naevoid bazális sejt karcinóma tünete a bazális sejtek karcinómája, állkapocsciszták és különböző csontrendszeri rendellenességek (pl. kettős bordák) mellett macrocephalia, magas testalkat, tenyéri gödröcskék, a falx cerebri kalcificációja, petefészek fibromák és egyéb daganatok. A bőrdaganatok többnyire bilaterálisak és szimmetrikusak, rendszerint az arcon, a nyakon, a törzsön és a karokon jelennek meg. A malignus elfajulás veszélye miatt a tumor eltávolítása javasolt.

A von-Hippel–Lindau-betegség agyi és gerincvelői haemangioblastomái többnyire a kisagyat és a retinát érintik. Vese, máj- és pancreasciszták szintén megjelennek. Gyakori a vese világossejtes karcinómája, rit-

kább a phaeochromocytoma. A családtagokat érdemes évente szűrni, hogy a felmerülő problémák kezelésére időben sor kerülhessen. A veszélyeztetett családtagok a génmutáció igazolásával is kiszűrhetők.

A multiplex endokrin neoplázia (MEN) szindrómák mindhárom típusában több endokrin mirigyet érintő adenomatózis hiperplázia és malignus daganat kialakulása jellemző. A betegség kedvezőtlen kimenetele miatt fontos a korai diagnózis. A családi anamnézis ismeretében az elsőfokú rokonok rendszeres szűrése szükséges, ami lehetővé teszi a preszimptomatikus diagnosztikát.

#### *Kromoszómatörékenységgel és DNS-repair defektussal társuló szindrómák*

Rendszerint jellemző klinikai képpel járó autoszómális recesszíven (AR) öröklődő kórképek, amelyek rosszindulatú betegségekre hajlamosítanak. A betegség klinikai tüneteinek felismerése és helyes értékelése segít a malignus betegségekre való hajlam és magának a daganatos betegségekre a korai felismerésében. Az ataxia teleangiectasia (Louis–Bar-szindróma) a bőr és a kötőhártya teleangiectasiáival, neurológiai rendellenességekkel, nyirokszövet diszpláziával járó AR öröklődő megbetegedés. Jellemző a kórképre az ataxia, az értelmi fejlődés elmaradása, maszkszerű, mimikaszegény arc és kombinált immundeficiencia. Elsősorban a limfoid rendszer daganataira hajlamosít. A klinikailag gyanús esetekben a diagnosztizálást citogenetikai vizsgálat során észlelt nagyszámú törés, gap-ek és átrendeződések erősítik meg. A Bloom-szindróma (kongenitális teleangiectasiás erythema törpenövés) az arc pillangó alakú erythemájával, teleangiectasiával és fényérzékenységgel, valamint prenatális kezdetű növekedéssel jár. Az arc erythemája a napfénynek kitett arcon már csecsemőkorban megjelenik. Jellemzőek az ajkakon látható hólyagos elváltozások, teleangiectasiás erythema a kézen és az alkaron, ritkán kávéfoltok, ichtyosis, acanthosis nigricans és hypertrichosis. További klinikai jelek a fogzási zavar, a kiemelkedő fülkagyló, szakrális fisztula, poli- és syndactylia, az V. ujj clinodactyliája, rövid végtagok és dongaláb. A betegek elsősorban a limfoid rendszer malignus betegségeire hajlamosak, de 7-es monoszómiával járó mielodispláziás

szindróma fellépését is leírták Bloom-szindrómás betegen (1). A diagnózist alátámasztja a perifériás lymphocita kultúrában látott kromoszómatörések, gap-ek és a testvérkromatid kicserélődések (Sister chromatid exchangek: SCE) nagy száma.

A másfél–22 éves kor között manifesztálódó Fanconi-anémiában (konstitucionális aplasztikus anémia) súlyos pancytopenia, makrociter anémia, hipoplasztikus csontvelő zsírszövet felszaporodással a jellemző.

A Hb-F rendszerint emelkedett. Az említett tünetekhez az esetek kétharmadában veleszületett rendellenességek: microcephalia, microphthalmia, radius- és hüvelykujjhány, valamint alacsonynövés és a bőr generalizált pigmentációja társulnak. A diagnózist a fenti klinikai tünetek mellett a citogenetikai lelet (tri- és quadriradiális alakok) és a molekuláris genetikai vizsgálat erősíti meg. A xeroderma pigmentosum ritka AR öröklődő megbetegedés, amit a napfényre való extrém érzékenység és a bőrrák gyakori előfordulása jellemez. A napfénynek kitett területeken látott bőrelváltozások erythema, hólyag, pörkösödés, teleangiectasia, bőrrák és malignus melanoma lehetnek. Ezekhez *szemtünetek*: könnyezés, szemhéjat és a szaruhártyát érintő gyulladások, corneahomály, a szemhéjak és a szaruhártya daganata, s következményes vakság társulhatnak. *A gyakori daganatok*: a karcinómák és a malignus melanoma már gyermekkorban megjelenhetnek, s a betegek többsége felnőttkor elérése előtt meghal a metasztázisok miatt. A teendőnk a betegek napfénytől való védelme és a daganatok korai eltávolítása. A jövő terápiás ígérete a génterápia: a repair fehérjét specifikusan kódoló intakt repair gén bevitele a sejtbe (9).

#### *Immundeficienciák*

Számos primer immundeficiencia, így a hiper-IgM szindróma, a Wiscott–Aldrich-szindróma és az X-hez kötött limfoproliferatív betegség jár emelkedett malignus betegség kockázattal. Rendszerint limfoproliferatív kórképek, NHL, lymphosarcoma, leukémia fordulnak elő. A nagyobb malignus betegségek kockázat hátterében egyrészt a tumorsejtekkel szembeni elégtelen védekezőképesség állhat, másrészt a betegséggel járó genetikai instabilitás elősegíti további genetikai ártalmak, többek között tumort indukáló genetikai eltérések keletkezését.

### **Konstitucionális kromoszóma aberrációk**

A Down-kór és az akut leukémia (leggyakrabban M7) gyakori társulása jól ismert megfigyelés. Kevésbé ismert azonban, hogy más kiegyensúlyozott és kiegyensúlyozatlan kromoszóma-eltérések szintén nagyobb malignus betegség kockázattal járnak. Erre különösen azokban az esetekben kell gondolnunk, ahol az alap genetikai változás nem jár jelentősen megrövidült élettartammal (pl. kiegyensúlyozott transzlokáció hordozás, vagy nemi kromoszóma eltérések), s így elegendő idő áll rendelkezésre a malignus betegség kialakulására.

A daganatos betegségekre hajlamosító örökletes kórképek tüneteinek és a leggyakrabban várható tumoroknak az ismeretében módunk nyílik e betegek folyamatos megfigyelésére, rendszeres ellenőrzésére és célzott vizsgálatok segítségével a daganatok korai felismerésére.

### **A rosszindulatú betegségek bevezető tüneteinek helyes megítélése**

A malignus betegségek korai diagnosztikájának másik előfeltétele a daganatra utaló, legtöbbször nem specifikus bevezető tünetek ismerete és helyes értékelése. E tünetek többsége aspecifikus, számos egyéb nem-malignus betegségben is megfigyelhető, ennélfogva félrevezető lehet a tünetet észlelő szülő és orvos számára, esetenként helytelen diagnózishoz és inadekvát kezeléshez, egyidejűleg a helyes diagnózis és az adekvát kezelés bevezetésének késéséhez, idővesztéshez vezetve. Ennek elkerüléséhez tudnunk kell, hogy

- melyek a malignus betegségekre utaló, fenyegető tünetek,
- melyek azok a félrevezető panaszok és fizikális eltérések, amelyek késleltethetik a diagnózist.

A válasz rendszerint betegségenként különbözik.

### **Leukémia**

A leukémia a normális csontvelői vérképzés megzavarásának, kóros sejtek proliferációjának eredménye. Tünetei egyrészt a nor-

mál hematopoiitikus sejtek funkciókieséséből, másrészt a burjánzó kóros sejtek térfoglalásából adódnak.

### A jellemző klinikai tünetek

A normális vörösvérsejtképzés hiánya változó súlyosságú anémiához, következményes *hypoxiához* és a *hypoxia* okozta tünetekhez vezet: a beteg sápadt, szédülésről, fejfájásról, fáradékonyságról, étvágytalanságról panaszkodik. Gyakran ideges, ingerlékeny.

Az egészséges fehérvérsejtek hiánya a védekezőképesség csökkenése révén lázas állapotot, a szokásos antibiotikumokra nem reagáló infekciókat, torok-, íny- és szájgyulladást eredményez. A trombocitafunkció kiesése bőr- és nyálkahártyavérzéseket, esetleg orrvérzést, haematuriót okoz. A hepatosplenomegália, a nyirokcsomó duzzanat, mediastinális térfoglalás, chloroma, a bőr leukémiás infiltrációja, az esetleg látható, és tapintható tumor a burjánzó daganatsejtek térfoglalásával magyarázhatók. Az expandálódott csontvelő végtag- és gerincfájdalmakhoz, ízületi panaszokhoz vezethet. Mindezen tünetekhez a daganat általános toxikus hatásaként fogyás, szubfebrilitás-láz, gyengeség, hasi diszkomfort, éjszakai izzadás társulhatnak.

### Diagnózis

Ahhoz, hogy a diagnózis kérését elkerüljük, a diagnosztika minden lépésében gondolkunk kell a malignus betegség lehetőségére. Az anamnézisben hallott panaszok alapján már fel lehet, fel kell vetnünk ennek lehetőségét (lehetséges diagnózis). A fizikális vizsgálat során a panaszokat megerősítve a diagnózis valószínűsíthető (valószínű diagnózis), míg a definitív diagnózishoz speciális laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, csontvelő vizsgálat és kiegészítő vizsgálatok) szükségesek.

#### Anamnézis

A tünetek egyik csoportját a gyermek és a szülő számára is szembe tűnő tünetek alkotják: vírusinfekcióra emlékeztető nem-specifikus tünetek, antibiotikum kezelésre nem reagáló, vagy visszatérő bakteriális infekció, láz, a megjelenő vérzéses jelenségek, hasi diszkomfort.

A házi gyermekorvos a gyermek rossz és a kezelés ellenére tovább romló általános állapotára, szokatlanul súlyos sápadtságára,

a vérzéses jelenségekre, a telt, vagy megnagyobbodott hasra figyel fel leggyakrabban. Egy brit tanulmány (4) a szülők véleményét összegyűjtve megállapította, hogy a diagnózist megelőző időtartam (az első tünetek megjelenésétől a diagnózis megszületéséig eltelt idő) s a betegség felismerésének körülményei alapvetően meghatározzák a szülők magatartását, a betegség tényének, a diagnózisnak az elfogadását. A válaszokból az is kiderült, hogy a szülőket elsősorban a jelentkező tünetek sokfélesége, valamint gyermekük megváltozott magatartása, kóros reakciói figyelmeztették a komoly betegség lehetőségére. A leggyakoribb tünet az általános fáradtság, a romló általános állapot, a gyakori, nem-specifikus tünetek, amit az idősebb gyermekek gyakran titkolni igyekeznek szüleik előtt. Ez az őszinte nyílt szülő-gyermek kapcsolat jelentőségére hívja fel a figyelmet.

Jó példa erre annak az általunk észlelt 15 éves fiúnak az esete, aki jobb heréje óriási duzzanatát három hónapig titkolta anyja előtt; az anya a fürdőruhában észlelt szokatlanul nagy terimét a pubertás jelének tekintette. Így a gyermek hasat kitöltő máj- és lépmeagnagyobbodással, tüdő és agyi metasztatízissal került – elkésve – felvéltre.

A diagnózist megelőző periódusról szóló családi beszámolók bizonyos orvos-szülő közötti vitáról, egyet nem értésről is említést tettek: a szülők és az orvos nem voltak egy véleményen a tünetek súlyosságának, a kivizsgálás szükségességének megítélésében. Egyes szülők úgy érezték, hogy az orvos kételkedett abban, hogy helyesen ítélik meg gyermekük állapotát, abban, hogy gyermeküket ők ismerik a legjobban ahhoz, hogy a kedvezőtlen változásokat észrevegyék.

A tanulmány szerzői arra a következtetésre jutnak, hogy a szülők véleménye, tapasztalata hasznos információt szolgáltathat az orvos számára a gyermek állapotának megítélésében, betekintést nyújthat azoknak az okoknak a feltárásába, amelyek a diagnózis kéréséért felelősek lehetnek.

Ahhoz, hogy a késlekedést elkerüljük, el kell ismernünk a gyermek, a szülő, a családorvos, illetve a házi gyermekorvos értékes szerepét, támaszkodnunk kell segítségükre. Fordítsunk elegendő időt és figyelmet az anamnesztikus adatok megismerésére!

*Fizikális vizsgálat*

A teljesen levetkőztetett beteg gondos fizikális vizsgálata során az akut leukémia korábban felsorolt tüneteit látjuk limfoid és nemlimfoid leukémiában eltérő gyakorisággal (1. táblázat). A tünetek többsége olyan aspecifikus tünet, amely több más, nem-malignus betegségben is észlelhető, ezért figyelemfelkeltő jelentősége mellett sokszor félrevezető. Az általános gyengeség és fáradékonyság bármilyen krónikus betegség, vagy akár fizikai kimerültség következménye is lehet. A sápadtság, irritabilitás hátterében krónikus infekció, gyakran sinusitis, felszívódási zavar, gyulladásos bélbetegség, okkult vérzés vagy diétás vashiány is állhat. Láz, makacs, kezelésre nem reagáló torokgyulladás, gingivitis, ismétlődő légúti infekciók helytelenül megválasztott antibiotikum-kezelésnek, vagy immundeficienciának esetleg agranulocitózisnak lehetnek a következményei. Bőr- és nyálkahártyavérzéseket vasculitisekben, így Henoch-Schönlein-purúrában, immunthrombocytopeniában vagy trombocitafunkció-zavarokban, orrvérzést lokális elváltozásokon túl Osler-kórban, haematuriát alvadási zavarokban, vesebetegségekben látunk. Nyirokcsomó-duzzanatot akut és krónikus infekciók, hepatosplenomegaliát a különböző virális és bakteriális infekciókon (EBV-infekció, szepszis) túl lizoszomális (tárolási) betegségek, thalassaemia, hemolitikus anémiák, kardiális dekompenzáció, gyakran extrém mértékű lépmegnagyobbodást portális hipertenzió okozhatnak. A telt, nagy has okozója ascites is lehet. A leukémia bevezető tüneteként fellépő csontfájdalmakat és ízületi panaszokat gyakran magyarázzák banális ortopédiai problémákkal, ún. növekedési fájdalommal, traumával, rheumatoid arthritissel, vagy bakteriális arthritissel. A diagnózis késésének egyik leggyakoribb oka a kezdeti csontfájdalmak helytelen megítélése. *Az általános tünetek:* gyengeség, fáradékonyság, irritabilitás, iskolai teljesítmény romlása, fejfájás, számos egyéb okkal magyarázható: egyszerű sinusitis, anémia, vitaminhiány, a túlhajtott gyermek kimerültsége, szemészeti problémák, de a családi béke hiánya, a gyermekkel szembeni túlzott elvárások, stb. mind állhatnak a fenti tünetek hátterében. Talán a látható, vagy tapintható tumor az egyetlen, amely elsőként a daganat lehetőségét veti fel bennünk.

**Hogyan kerüljük hát el a helyes diagnózis megállapításának késését?**

Általánosságban azt mondhatjuk, hogy nem egy-egy izolált tünet, hanem a különböző tünetek egyidejű jelenléte és a teljes klinikai kép az, amely figyelmünket a leukémia felé irányítja.

Gondoljunk leukémiára, ha

- az általános gyengeséghez kóros vérzések, lymphadenopathia, vagy hepatosplenomegalia társul;
- a kezdeti betegség nem reagál a megszokott kezelésre;
- a beteg általános állapota súlyos és egyre súlyosbodik;
- a kezdeti tünetekhez újabb és újabb tünetek társulnak.

A házi gyermekorvosnak, a családorvosnak fel kell figyelni a bevezető tünetekre. Különösen gondosan kell értékelni azokat Down-szindrómás, vagy egyéb rendellenességgel született gyermekben, illetve a veszélyeztetett családtagokban.

Amennyiben felmerül a leukémia gyanúja, késelem nélkül specialistához kell küldelnünk a beteget, aki a vérkép, a csontvelő morfológiai vizsgálata és a kiegészítő vizsgálatok (citokémia, citogenetika, immunológia) segítségével pontos diagnózist állít fel és elkezdi a beteg adekvát kezelését.

**Központi idegrendszeri daganatok**

Az agydaganat – lokalizációjától és méretétől függő mértékben – de általában korán vezet egyértelmű klinikai tünetekhez (17):

- az agnyomás-fokozódás tünetei: hányás, fejfájás, bradycardia a legjellemzőbbek,

**1. TÁBLÁZAT:  
A GYERMEKKORI  
LEUKÉMIA FŐ  
PREZENTÁCIÓS  
TÜNETEI**

Tünet	ALL	AML
hepatosplenomegalia	68%	70%
láz	61%	34%
sápadtság	55%	25%
vérzés	48%	33%
ízületi/csontfájdalom	38%	18%
étvágytalanság, fogyás	33%	22%
gyengeség, fáradékonyság	30%	19%
lymphadenopathia	15%	14%
idegrendszeri tünetek	ritka	10%
bőrinfiltráció	ritka	5 (M4, M5)
gingiva hiperplázia	elvértve	8 (M4, M5)

neurológiai és pszichiátriai tünetek, amelyeket a tumor lokalizációja határoz meg:

- szédülés, ataxia, koordinációs zavar,
- görcsök,
- anopsia, nystagmus,
- flaccid vagy spasztikus paresis,
- agyidegtünetek,
- tudatállapot megváltozása,
- személyiség megváltozása,
- emocionális zavarok
- hallucináció

■ endokrin zavarok (pl. diabetes insipidus). A felsorolt tünetek kevésbé félrevezető, rendszerint már kezdetben az agytumor felé terelik figyelmünket, amit azután személetesi vizsgálattal (pangás), CT, MRI segítségével tudunk megerősíteni. Mint egy lehetséges félrevezető kezdeti tünetet, érdemes megemlítenünk a centrális (idiopátiás) diabetes insipidust, amely a suprasellaris germinoma első manifesztációja lehet. Irodalmi adatok szerint az első klinikai tünetek (polyuria, polydipsia) megjelenése és a suprasellaris germinoma diagnózisának felállítása között 3–66 hónap telik el (13). Ezért hangsúlyoznunk kell, hogy az idiopátiás diabetes insipidusban szenvedő fiatal betegben kötelező az MRI-vizsgálat ismételt elvégzése az esetleg háttérben álló suprasellaris germinoma kizárására (14). A diagnózist megerősíti az emelkedett prolaktin és béta-humán-choriogoninszint, valamint a csökkent növekedési hormon érték. A spinális tumorok leggyakrabban a gerincvelő kompresszió tüneteivel kezdődnek: fájdalom, érzészavar, végtaggyengeség hívja fel a tumorra a figyelmet.

### Lymphoma

Rendszerint egy vagy több fájdalomtalan tumormassza, gyakran a nyaki régióban, jelenik meg, amit a lokális kompresszió okozta tünetek és szisztémás tünetek: láz, fogyás egészítenek ki.

### Szolid tumorok

A gyermekkori malignus betegségek közel 30%-át a lágyrészdaganatok (neuroblastoma, Wilms-tumor, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma), az osteosarcoma és a Ewing-szarkóma adják. Kezdeti tüneteik a tumor

jellegéből és lokalizációjából adódóan igen változatosak.

### Neuroblastoma

A szimpatikus idegrendszer tumora, amely a gyermekkori malignus tumorok 8-9%-át adja. A test bármely részén felléphet, de leggyakoribb a hasban. A klinikai tünetek a primer tumor lokális tüneteiből és a bárhol fellépő metasztázisokból származnak.

A primer tumor klinikai tünetei leggyakrabban a következők: hasi fájdalom és rezisztencia, anorexia, hányás, dysphagia, hasmenés, vagy obstipáció, dyspnoe, vizeletürítési zavarok, paraplegia, fejfájás, Horner-triász, hangszalagbénulás, heterochromia, gerincfájdalom, stb. A metasztázisok további manifesztációkhoz vezetnek: hepatosplenomegalia, lymphadenopathia, csontfájdalmak, proptosis, periorbitális vérzés, anémia, ismeretlen eredetű láz, növekedési képtelenség.

Mindezekhez gyakran paraneoplasztikus tünetek: hasmenés, kaotikus szemmozgások, ataxia, kardiovaszkuláris tünetek (hipertenzió) társulnak.

A felsorolt klinika tünetek között vannak, amelyek más betegségek felé terelik az orvos figyelmét: a hipertenzió egyéb okait kereshetjük; a fejfájás háttérben anémiát, sinusitist (is) találhatunk, s megnyugszunk a panaszok eredetét illetően; a fejlődési képtelenség okaként malabszorpciót, vagy egyéb krónikus betegséget feltételezhetünk; a lázat gyakran nehezen bizonyítható autoimmun betegséggel magyarázzuk. Javaslatunk, hogy krónikus beteg, fejfájás, neurológiai tünetek, hipertenzió esetleg tapintható tumor esetén gondoljunk neuroblastomára: végezzünk szérum és vizelet katecholamin, valamint neuro-specifikus enoláz és LDH-meghatározást, és képalkotó-eljárásokkal zárjuk ki, vagy (időben) igazoljuk a daganat fennállását.

### Wilms-tumor

Leggyakrabban hasi terime képeben jelentkezik, de renális tünetek, mint hipertenzió, haematuria, hasi fájdalom is bevezethetik. Figyelmeztetőek ezek a tünetek azokban a betegekben, akiknél a korábban említett szomatikus jelek (aniridia, hemihipertrófia, Wiedemann-Beckwith-szindróma, stb.) eleve felhívják a figyelmet a beteg veszélyeztetett voltára.

**Rhabdomyosarcoma**

Az izom rosszindulatú daganatának kezdeti tünetei – a neuroblastomához hasonlóan – a lokalizációtól függően rendkívül változatosak.

A fej–nyak-régió tumorai ptosishoz, proptosishoz, chemosishoz, a szemizmok bénulásához, esetleg polipoid tumorok kialakulásához vezetnek. A nasopharynx és a fül érintettsége esetén perzisztáló otitis media, sanguinopurulens váladékozás, fájdalom, epistaxis, a nervus facialis, vagy egyéb agyideg tünetek paresisek lehetnek a daganat első jelei. Az oropharynx tumora dysphagiát, fájdalmas rágást okozhat. A nyakon induló tumor esetén rendszerint rezisztenciát tapasztalunk, esetleg a plexus brachiális paresist észleljük. A medencében, a prosztatára és a hólyag körül manifesztálódó tumor leggyakrabban húgyuti obstrukciót, haematuriót okoz. A diagnózis készítését azzal kerühetjük el, ha a fenti tünetek láttán gondolunk tumor lehetőségére. Ilyenkor a képalotó-eljárások (CT, MRI), a biopszia és a minta szövettani feldolgozása segítenek.

**Retinoblastoma**

A szem malignus daganatára leginkább a betegek több mint felében megfigyelhető leukocoria utal. A leukocoria ritka, de súlyos tünet gyermekkorban. Lehet kongenitális, vagy kifejlődhet a csecsemőkor alatt. Rendszerint az anya az első, aki valami kórosat észlel, de azt leírni nem tudja. Mivel a síró csecsemő oftalmoszkóppal való vizsgálata nehéz, a vörös visszfény nem mindig észlelhető, fontos, hogy a szemész hallgasson a szülőre. A retinoblastoma diagnózisának készítését a leukocoria felismerésének késése is okozhatja (2). További kezdeti tünetek a korai megjelenésű strabismus, a szemgyulladás, proptosis, látásromlás, glaukóma, tág pupilla.

A fenti tünetek észlelésekor időben juttassuk specialistához a beteget.

A tumor familiáris formáiban a felelős régió deléciója a tumor szuppresszor Rb-gén károsodása mellett a szomszédos gének elvesztésével is járhat. Ezekben az esetekben a veszélyeztetett családtagok a kísérő szomatikus tünetek, a mentális retardáció és az eszteráz enzim aktivitáscsökkenése alapján már időben kiszűrhetők. Szoros követésük lehetővé teszi a tumor korai felismerését.

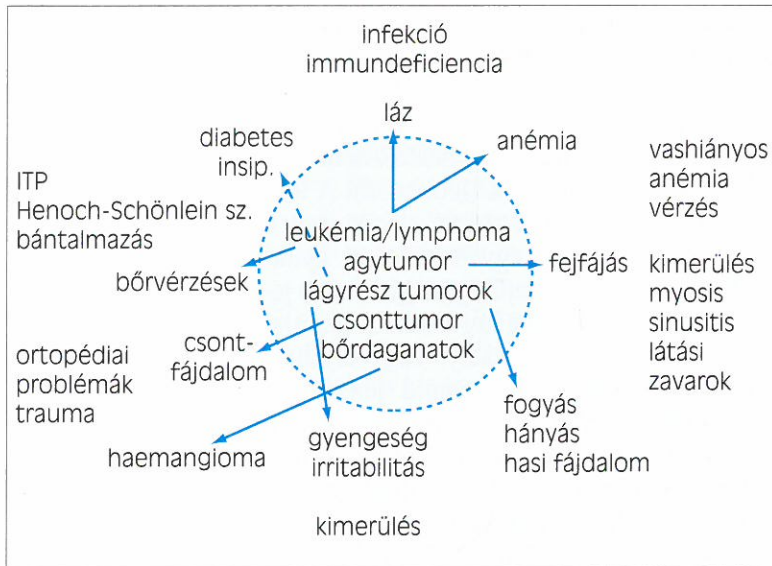
**Rosszindulatú betegségek  
bőrtünetei – bőrtumorok**

A leukémiához gyakran társulnak bőrtünetek. Ezek egy része a bőr leukémiás infiltrációja (leukémia cutis), míg mások nem specifikus kísérő jelenségek (leukemid). A leukémiás bőrinfiltációk ritkán előzik meg a szisztémás betegség egyéb tüneteit, gyakrabban azokkal egyidejűleg, vagy később jelentkeznek. Morfológiailag macula, papula, kiemelkedő plakkok, fekély, vagy erythroderma lehetnek. A leukemoid jelenségek pruritusban, exfoliatív dermatitisben, vasculitisben, prurigoszerű papulákban, bullusos pemphigoidban nyilvánulnak meg. A fenti tünetekhez a csontvelő elégtelen működésével összefüggésben infekciós eredeetű elváltozások (pyoderma, impetigo, gombás fertőzések, herpeszvírus okozta bőrléziók), vérzések, sápadtság társulhatnak. A malignus bőrtumorok esetenként a csecsemőkorban gyakori haemangiómát utánozhatják. A szintén rosszindulatú mycosis fungoides terápiára rezisztens ekcémászerű bőrléziókat okoz. A diagnózis tisztázása biopsziával és szövettani vizsgálattal lehetséges. A késés elkerülésére mielőbb konzultáljunk specialistával! A szolid tumorok okozta változatos tünetek helyes értékeléséhez gondos és ismételt fizikális vizsgálat szükséges, különös hangsúllyal a has vizsgálatára. Minden orvosi vizit legyen egy szűrővizsgálat: teljesen levetkőztetett gyermeket vizsgáljunk, s mindig tapintsuk meg a hasat!

**Következtetések**

Mit tegyünk a téves diagnózis elkerülésére és a pontos diagnózis időben történő felállítására? Mindennapi munkánk során az alábbi tanácsokat vegyük figyelembe:

- gondos fizikális vizsgálat, különös figyelemmel a hasra, és a beteg globális megítélése szükséges.
- A klinikai tünetek észlelésekor a differenciáldiagnosztikai lehetőségek között gondoljunk malignus betegség lehetőségére (1. ábra).
- Meg kell tanítanunk a szülőket a leukémia és a daganatok korai tüneteinek felismerésére.
- A családorvos és a házi gyermekorvos fordítson figyelmet a malignus betegség ko-



**1. ÁBRA:**  
**KLINIKAI TÜNETEK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA**

rai tüneteire, különösen a daganat szempontjából veszélyeztetett családokban. Küldjük a beteget idővesztés nélkül specialistához minden gyanús tünet észlelésekor! Kísérjük figyelemmel, és rendszeresen el-

lenőrizzük a tumor szempontjából veszélyeztetett családok tagjait!

A malignus betegségre hajlamosító veleszületett rendellenességben szenvedő gyermekeknél rendszeresen végezzük el a szükséges vizsgálatokat:

Down-kóros újszülöttnél végezzünk vérképvizsgálatot! Wiedemann-Beckwith-szindrómában, hemihipertrofiában, WAGR-szindrómában kerüljön sor rendszeres UH-vizsgálatra!

Hívjuk fel a nem gyermekgyógyász specialisták (ortopédek, fülészek, stb.) figyelmét a malignus betegségre jellemző kezdeti tünetekre!

Állandó és szoros kapcsolat legyen a házi gyermekorvos és a specialista között, hogy szükség esetén a speciális vizsgálatok időben elvégezhetőek legyenek.

Figyeljünk minden gyanús klinikai tünetre, tegyük meg időben a szükséges lépéseket – de vigyázzunk: ne tartsuk állandó aggodalomban a családot, s a gyermeket.

## Irodalom

- Aktas D, Koc A, Boduroglu K, et al. Myelodysplastic syndrome associated with monosomy 7 in a child with Bloom syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 116: 44–46.
- Baggesen K, Flage T, Arnliot HM. Leukocoria (white pupil) among children – mother is always right. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999; 119: 794–795.
- Brown RA, Rode H, Millar AJ, et al. Colorectal carcinoma in children. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 919–921.
- Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, et al. Parents' account of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet* 2001; 357: 670–674.
- Dobrovolic M, Hengartner H, Boltshauser E, et al. Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 663–667.
- Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83 (12): 1320–1323.
- Hudson MM, Jones D, Boyett J, et al. Late mortality of long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2205–2213.
- Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3163–3172.
- Norgauer J, Idzko M, Panther E, et al. Xeroderma pigmentosum. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 4–9.
- Oláh É. A klinikai genetika alapjai. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 1999.
- Pakakasama S, Tomlinson GE. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 1393–1433.
- Pui CH, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *New Engl J Med* 2003; 349: 640–649.
- Ramelli GP, von der Weld N, Stanga Z, et al. Suprasellar germinomas in childhood and adolescence: diagnostic pitfalls. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 693–697.
- Saeki N, Uchida D, Tatsuno I, et al. MRI detection of suprasellar germinoma causing central diabetes insipidus. *Endocr J* 1999; 46: 263–7.
- Samuel DP, Tsokos M, DeBaun MR. Hemihypertrophy and a poorly differentiated embryonal rhabdomyosarcoma of the pelvis. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 38–43.
- Schrappé M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy; results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000; 95: 3310–3322.
- Young C, Toretsky JA, Campbell AB, et al. Recognition of common childhood malignancies. *Am Fam Physician* 2000; 61: 2144–2154.