

# A DIAGNÓZISTÓL A DIAGNÓZIS HIÁNYÁIG

Dr. Tóth G. Ágnes<sup>1</sup>, dr. Gács Éva<sup>1</sup>, dr. Krikovszky Dóra<sup>2</sup>, dr. Constantin Tamás<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinika

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekklinika, Budapest

*Az orvoslás a valószínűségek művészete,  
legjobb esetben a bizonytalanság tudománya.*

*(Sir William Osler)*

**E**setismertetésünkben egy beteg történetén keresztül azt mutatjuk be, hogyan vált egy biztosnak hitt diagnózis bizonytalanná. A 7 éves gyermek tünetei 4 évesen kezdődtek, 2019 áprilisában. Ekkor három alkalommal jelentkezett nála vérköpés felső légúti infekció kapcsán. Májusban az óvodából hazaüldték sárgaság, fáradékonyság, gyengeség miatt. Az ekkor készült mellkasröntgen kezdődő jobboldali pneumóniát mutatott (1. kép). A laborvizsgálatban mélyülő anaemia volt látható, emiatt per os vaspótlást kapott hónapokon át. Vérköpése többször ismétlődött,

mindannyiszor történt orvosi vizsgálat. A gégzset és a gasztroenterológia negatív eredményt adott, a kórházi ügyeleten pedig pszichológiai vizsgálatot javasoltak.

Szeptemberben láz, köhögés miatt történt hospitalizáció. A hallgatározási lelet alapján mellkasröntgen készült, amely kétoldali pneumóniát mutatott (2. kép). Sumamedet és Ventolint kapott, a pneumóniát mutató mellkasröntgen kontrollja két hónap múlva történt meg (3. kép).

2020-ban a tünetektől függően az év nagy részében per os vaspótlásban részesült egyetlen vérvizsgálat,



**1. kép:** Kezdődő jobboldali pneumónia (2019. május)



**2. kép:** Kétoldali pneumónia (2019. szeptember)

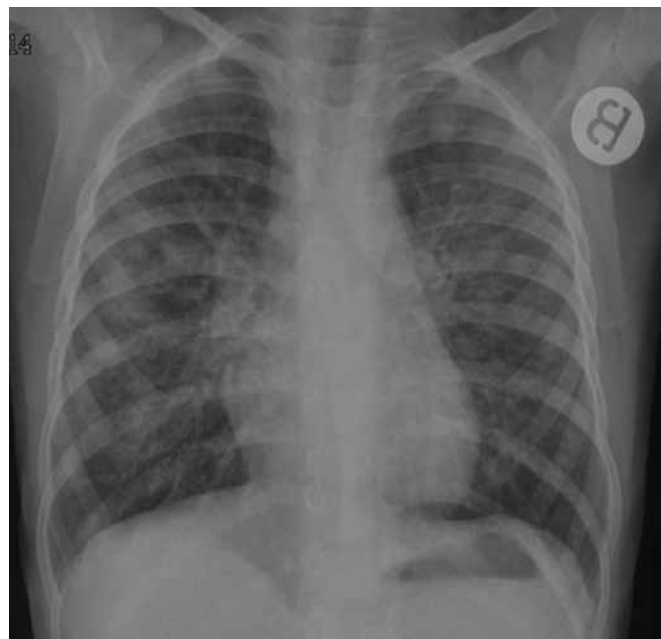
**1. táblázat:** A beteg laboreredményei

	Dátum	Hgb	Htk	RBC	Retic.	LDH	Sebi	Vas	Ferritin	CRP
2019	05.14.	55	0.19							
	05.15.	52	0.17		64.6	631				
	05.24.	62	0.23		135					
	06.06.	78	0.27		150.8					
	06.21.	87	0.29			1546	24.8			
	08.13.	113	0.36			1378			268	
	09.10.	96	0.30							43.5
	10.03.	126	0.38					39.5	270	
2020	12.31.	62	0.22	2.4						2.2
2021	01.01.	57	0.20	2.2	120		48.5			3.0

illetve az EESZT-ben megjelenő orvosi vizsgálat nélkül. Az év utolsó napján, másfél hete fokozódó sápadtság, gyengeség, tachypnoe, bokatáji ödéma miatt vitték a szülők a gyermeket a helyi kórházba. A hallgatózási lelete nem volt számottevő, mérsékelten tachypnoés volt. A szaturációja mérhetetlenül alacsony volt, melyet nem a gyermek tüneteinek, hanem a műszer meghibásodásának tulajdonítottak. Mellkasröntgen (4. kép) és laborvizsgálat történt, súlyos anaemia volt látható. Otthonra Ventolint javasoltak, és másnapra kontrollra hívták vissza. Állapota tovább romlott, viaszos, sápadt bőrszíne volt generalizált ödémával és kifejezett tachypnoéval. Újabb laborvizsgálat történt, mely tovább mélyülő anaemiát mutatott, alacsony szaturációs érték mellett. Mindezeket figyelembe véve áthelyezték a megyei kórház intenzív osztályára. Az 1. táblázat a területen készült laboreredményeket foglalja össze, pirossal kiemelve a kóros értékeket.

A megyei kórházban történt laborvizsgálat súlyos anaemiát, emelkedett LDH- és májfunkciós, valamint gyulladásos értékeket és súlyos kevert acidózist mutatott. Anuriája extrém dózisu, folyamatosan adott diuretikum ellenére sem volt áttörhető, fokozódott a kardiális dekompenzációja. A mellkas CT-vizsgálat kétoldali jelentős légtartalom csökkenést, a felső lebenyekben konfluáló konzolidációkat mutatott pleurális vagy kardiális folyadék nélkül. A kép súlyos alveolaris vérzésnek felelt meg (5. kép). Transzfúziót kapott, majd pár óra múlva tüdővérzés miatt gépi lélegeztetést kezdtek magas nyomásokkal. Kettes, majd hármas antibiotikum-kombinációt, illetve keringéstámogatást kapott. Súlyos állapota miatt ECMO kezelésre referálták kórházunk intenzív osztályának.

Intenzív osztályunkra érkezésekor kritikus állapotú volt, magas lélegeztetési paramétereket, kettős ke-

**3. kép:** Kontroll mellkasröntgen (2019. november)

ringéstámogatást igényelt. Veseótló kezelést 9 napig, gépi lélegeztetést 7 napig, antibiotikum kezelést 8 napig kapott, a szisztémás szteroidot folyamatosan adták.

11 nap után helyezték át a nefrológiai osztályra tervezett vesebiopszia elvégzése céljából. Az osztályon fokozódó oxigénigény jelent meg, tachypnoéssé vált, ismét anaemizálódott, ezért transzfúziót kapott és mellkasröntgen készült (6. kép). Másnap légzési elégtelenség miatt áthelyezték az intenzív osztályra.

**4. kép:** A kórházi áthelyezés előtt készült mellkasröntgen



**5. kép:** A megyei kórházban készült mellkas CT. Mindkét oldalon diffúzan jelentős légtartalomcsökkenés, a centrálisabb területeken és a felső lebenyekben konfluáló konszolidációk, pleurális vagy pericardialis folyadék nem mutatható ki.

Az intenzív osztályon légzési- és keringési elégtelenség miatt reanimációra kényszerültek. Gépi lélegeztetést kezdtek, súlyos pulmonális hipertenzió miatt nitrogén-monoxid kezelést, magas szisztémás vérnyomásértékek miatt kombinált antihipertenzív kezelést kapott. Újabb anaemizálódás következett be, azonban a két korábbi transfúziót követő súlyos állapotrosszabbodás miatt most EPO adása mellett döntöttek. 16 nap után helyezték át pulmonológiai osztályunkra. Vérképét tartotta EPO nélkül is. Egy hónapos kezelés

mellett újabb relapszust észleltünk. Negatív hallgatózási lelet mellett extra oxigénigénye jelentkezett és a mellkasi röntgenkép is romlást mutatott. A szisztémás szteroidját folyamatosan kapta óvatos dóziscsökkentéssel. 74 nap kórházi kezelés után bocsájtottuk haza. Mindössze két napot volt otthon, amikor magas láz, vérköpés kíséretében súlyos állapotban, romló mellkas felvétellel érkezett vissza kórházunkba (7. kép).

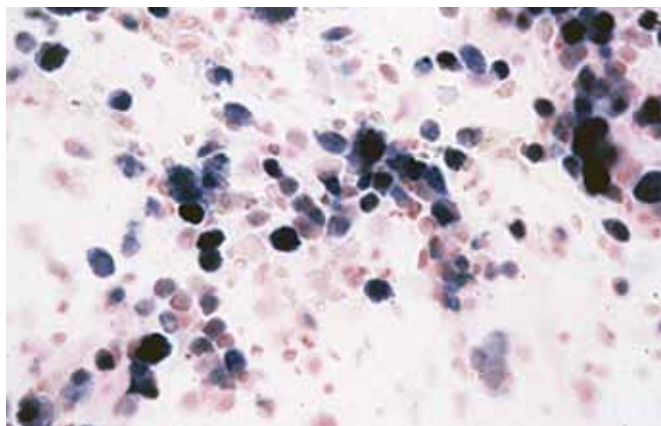
Az intenzív osztályon gyorsan romló légzés és keringés miatt gépi lélegeztetést kezdtek magas nyomások-



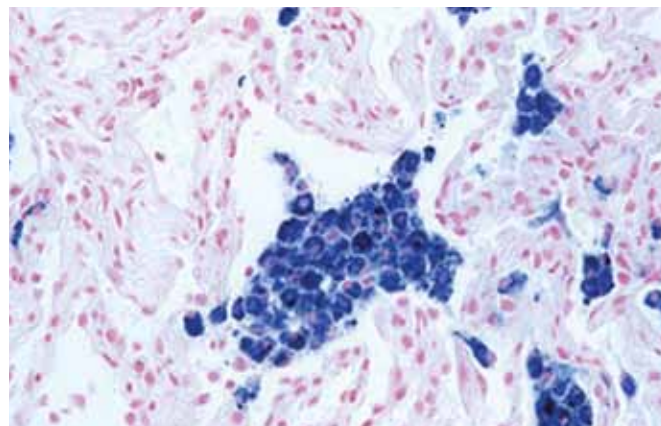
**6. kép:** A nefrológiai osztályon készült mellkasröntgen



**7. kép:** Az otthoni relapszust követően készült mellkasröntgen



**8. kép:** Haemosiderin tartalmú macrophagok a bronchoalveolaris lavage-ban



**9. kép:** Transbronchialis biopszia: haemosiderin tartalmú macrophagokkal kitöltött, megvastagodott falú alveolusok

kal, kettős keringéstámogatással. Mélyülő anaemiája miatt intravénás immunglobulin védelemben transzfúziót kapott szövödménymentesen. Magas szisztémás vérnyomás értékek miatt négyes antihipertenzív kombinációban részesült. A szisztémás szteroid dózisát megemelték és 6-merkaptopurint állítottak be.

9 napos kezelés után ismét a pulmonológiai osztályunkra került. Vérképe spontán javult, szteroid hypertonia miatt hármás kombinációt kapott. A szemészeti vizsgálat során magas szemnyomást mértek, amit a tartós szisztémás szteroid kezelés mellékhatásának tulajdonítottak. A szteroidot folyamatosan kapta, óvatosan csökkentettük a dózist, mellette kapta a 6-merkaptopurint. 3 és fél hetes kezelés után emittáltuk.

A diagnózis felállítása érdekében számtalan vizsgálatot végeztünk, melyek nagy része negatív eredményt adott. A vesebiopszia primer vesebetegséget nem tárt fel, enyhe glomerulosclerosist és akut tubularis károsodást mutatott. A tüdőbiopszia diffúz haemosiderin akkumulációt mutatott capillaritis, vasculitis és granulomatosus lézió nélkül. Elsősorban a klinikumra támaszkodva, illetve az egyéb alveolaris vérzést okozó kórképeket kizárva idiopathiás pulmonalis haemosiderosisknak megfelelhet a bronchoalveolaris lavage és a tüdőbiopszia képe (8. és 9. kép).

A diffúz alveolaris vérzés differenciáldiagnosztikája során számos betegség szóba jön (2. táblázat). Ezek két nagy csoportra oszthatók: az egyik csoport be-

**2. táblázat:** A diffúz alveolaris haemorrhagia (DAH) differenciáldiagnosztikája

DAH pathológiás capillaritisszel	DAH pathológiás capillaritis nélkül
<b>Primer idiopathiás kísér vasculitis</b>	<b>Idiopathias pulmonalis haemosiderosis (IPH)</b>
Wegener granulomatosis	<b>Coagulopathia (thrombolysis, DIC)</b>
Churg-Strauss syndroma	<b>Mitralis stenosis</b>
Mikroszkópikus polyangitis	<b>Toxin/inhalációs károsodás</b>
Izolált pauci-immun pulmonalis capillaritis	(kokain, retinolsav)
Idiopathias pauci-immun glomerulonephritis	<b>Gyógyszer okozta betegségek</b>
<b>Primer immunkomplex vasculitis</b>	(amiodaron, penicillamin, nitrofurantoin)
Goodpasture syndroma	<b>Diffúz alveolaris károsodás</b>
Henoch-Schönlein purpura	<b>Csontvelő/tüdőtranszplantáció</b>
<b>Secunder vasculitis</b>	<b>Cytotoxikus gyógyszerek</b>
SLE	<b>Sugárkezelés</b>
Rheumatoid arthritis	<b>Sepsis</b>
Antiphospholipid antitest syndroma	<b>ARDS</b>
Kevert kötőszöveti betegségek	<b>Pulmonalis embolia</b>
Polymyositis/dermatomyositis	
<b>Essentialis cryoglobulinaemia</b>	
<b>Gyógyszer indukálta</b>	
(kemoterápiás szerek, propylthiouracil)	

**3. táblázat:** Diagnosztikus vizsgálatok idiopathiás pulmonalis haemosiderosis gyanúja esetén

<b>Laborvizsgálatok</b> Plasma immunglobulinok Autoimmun panel (ANA, anti-dsDNA, ANCA, APLA, AGBM ab, RF, anti-transzglutaminase IgA ab) Plasma cryoglobulin szint Tehéntejfehérje ellenes antitest Köpet vizsgálata (haemosiderin tartalmú macrophagok) Serum creatinine, KN, GOT, GPT Vértkép, vérkenet, reticulocytaszám Serum vas, transferrin szaturáció Ferritin, B12-vitamin, folsav Alvadásvizsgálat Vizeletvizsgálat (proteinuria, haematuria, haemoglobinuria)	<b>Képalkotó vizsgálatok</b> mellkasröntgen, HRCT  <b>Flexibilis bronchosopia</b> BAL, transbronchialis biopszia  <b>Tüdőbiopszia</b> VATS vagy nyílt  <b>Hisztopathológia</b> Perl's Prussian blue festés Immunfluorescencia/immunhisztokémia  <b>Egyéb</b> csontvelő-, jejunalis, vese- és bőrbíopszia kardiológia
--	---

tegségei patológiás capillaritissel járnak, a másik csoport betegségei, amelybe az idiopathiás pulmonalis haemosiderosis is tartozik, nem járnak capillaritisszel.

Az idiopathiás pulmonalis haemosiderosis a diffúz alveolaris vérzés ritka oka. Többnyire gyermekkorban, 10 éves kor alatt fordul elő, többségében lányokban. Feltételezett etiológiája lehet allergia, környezeti faktorok, genetikai tényezők vagy autoimmun betegségek. Tünetei a jellegzetes triász: haemoptysis, vashiányos anaemia és kétoldali pulmonalis infiltrátum. Terápiaként első vonalban a szisztémás szteroid áll, amely immunszuppresszív szerekekkel egészíthető ki. Prognóza gyermekekben rosszabb, mint felnőttekben, magas mortalitással jár. Leggyakoribb halálok az akut légzési elégtelenség kiterjedt pulmonalis vérzés miatt vagy krónikus légzési elégtelenség haemosiderosis és a visszatérő vérzések miatt kialakuló fibrózis miatt.

Idiopathiás pulmonalis haemosiderosis gyanújakor széleskörű laborvizsgálatok és képalkotó vizsgálatok szükségesek, utóbbiakban központi szerepet játszik a HRCT. Flexibilis bronchoszkópos vizsgálatra, tüdőbiopsziára, illetve egyéb vizsgálatokra is szükség lehet (3. táblázat).

A gyermeket szteroid és 6-merkaptopurin adása mellett bocsájtottuk otthonába. Ezzel a terápiával hosszú ideig nem volt relapsusa, havonta jött kontrollra. Jelentősek voltak a szteroid mellékhatások, de más primer szervi érintettséget nem tapasztaltunk.

A fordulat 2021 májusában jelentkezett, amikor a haemoglobin és haematokrit értéke egyre emelkedett (4. táblázat). Emiatt fél éven keresztül havonta volt

szükség phlebotomia elvégzésére. Értetlenül álltunk a jelenség előtt, és azon tanakodtunk, hogy az erythrocytosis primer vagy secunder eredetű-e. A kérdés megválaszolásához szérumban erythropoietin-szint vizsgálatra volt szükség. Ennek alacsony vagy normál értéke a betegség primer, magas értéke a secunder eredete mellett szól. Betegünk szérumszintje magas volt, ezért a polycythaemiát secunder eredetűnek tartottuk. Mindemellett ő teljesen tünetmentes volt.

Mi lehet a secunder erythrocytosis oka? A betegségek egy része hypoxiás eredetű, más része gyógyszer-asszociált. Lehet patológiás erythropoietin termelés következménye, illetve előfordulhat vesetranszplantáció után, de lehet idiopathiás eredetű is (5. táblázat). Nézzük meg, hogy betegünkönél a szóba jöhető okok közül melyek lehetnek azok, amik a polycythaemiát okozhatták. A szóba jövő betegségek egy részét vizsgálatok nélkül is kizárhattuk. Amelyek szóba jöhetnek, azoknál az elvégzett vizsgálatok mind negatív eredményt adtak. Egyedül a hypoxiás tüdőbetegség állhatott reálisan a secunder erythrocytosis hátterében.

**4. táblázat:** Fordulat – 2021 májusától a haemoglobin és a haematocrit értéke egyre emelkedett

	Dátum	Hgb	Htk	MCV	RTC	RTC-hgb	Ferritin
2021	05.03.	156	0.48	90.3			1321
	06.10.	185	0.54	95.4			627
	07.06.	194	0.55	101.5			738.3
	08.23.	201	0.56	109.7	3.69	43.4	805
	09.20.	200	0.56	111.5			939.3
	10.18.	209	0.59	113	3.80	40.6	1149
2022	12.14.	204	0.56	116.3	3.60	47.0	965.7
	01.18.	205	0.59	117.2	3.40	45.6	904.6

**5. táblázat:** A secunder erythrocytosis okai

<p><b>Hypoxia</b> Dohányzás CO-mérgezés Hypoxiás tüdőbetegség Obstructiv sleep apnoe Cardiopulmonalis jobb-bal shunt Magaslati hely</p> <p><b>Lokális renális hypoxia</b> Arteria renalis stenosis Hydronephrosis Polycystás vese</p> <p><b>Gyógyszer-asszociált</b> Tesztoszteron Erythropoietin</p>	<p><b>Pathológiás erythropoietin termelés</b> Vesecarcinoma Hepatocellularis carcinoma Cerebellaris haemangioblastoma Uterus leiomyoma Parathyreoid carcinoma Meningeoma</p> <p><b>Egyéb</b> Erythrocytosis vesetranszplantáció után Idiopathias erythrocytosis</p>
---	---

Az újabb fordulat 2022 februárjában történt, amikor a csontvelő éppen ellenkező működésbe csapott át. Egyre csökkent a haemoglobin érték, melyhez hamarosan leukopenia, majd thrombocytopenia is társult. Kezdetben ezt a 6-merkaptopurin mellékhatásának tulajdonítottuk, ezért a gyógyszert leállítottuk és a szisztémás szteroid mellé hydroxychloroquint állítottunk be. Az egyre fokozódó pancytopenia hátterében a többször elvégzett csontvelő vizsgálat sem tárt fel malignus haematológiai betegséget. Gyakran szorult hemoszupportációra.

Májusban újabb tüdővérzésre utaló tünetek jelentek meg: romlott a hallgatósági lelete, a radiológiai képe



**10. kép:** Az újabb tüdővérzés alkalmával készült mellkasi röntgenkép (2022. május)

(10. kép) és a légzésfunkciója. Folyamatosan egyre nagyobb extra oxigénigénye volt, és súlyos szteroid mellékhatásokat, elsősorban gombás fertőzés jeleit láttuk, melyek kezelését megkezdtük. Jól látszik a progresszió a mellkasi CT felvételeken (11. és 12. kép).

A gyermek rapidan romló állapota multidiszciplináris konzíliumot tett szükségessé. Ezen egy konszenzusos terápias javaslat született, amely plazmaferézis, intravénás immunglobulin és rituximab adását jelentette. A terápia kivitelezésére a gyermeket a II. számú Gyermekklinika Reumatológiai Osztályára helyeztük át. A plazmaferézis és az intravénás immunglobulin adása megtörtént, emellett kombinált antimikrobás kezelésben is részesült.

Háromhetes kezelést követően állapota rapidan romlani kezdett. Deszaturálódott, tudatzavar, convulsio és hyperglykaemia jelent meg. Sürgősséggel az intenzív osztályra került, ahol gépi lélegeztetést kezdtek. Láz és fokozódó oxigénigény miatt infekciót feltételezve az addigi terapiát újabb antibakteriális, antivirális és antimikotikus szerekkel egészítették ki a hemoszupportáció és a komplex intenzív terápia mellett. Mikrobiológiai vizsgálataiból cytomegalovírus és *Aspergillus fumigatus* pozitívitas igazolódott. Tovább súlyosbodó csontvelő-elégtelenség jellemezte a klinikumot bélvérzéssel és hipotenzív hajlammal. Kritikussá váló tüdőfunkciója, nem csökkenthető magas lélegeztetési paraméterei miatt referálták a beteget a Heim Pál Kórház ECMO munkacsoportjának. Az egybehangzó vélemény az volt, hogy az ECMO kezelést csak tüdőtranszplantációra való alkalmasság esetén lehet kivitelezni, ezért sürgős konzí-



**11. kép:** Mellkasi CT (2021. január)



**12. kép:** Mellkasi CT (2021. november)

liumkérés történt a transzplantációs bizottságtól, mely a beteget kritikus állapota és csontvelő-elégtelensége miatt nem tartotta alkalmasnak tüdőátültetésre. A gyermek állapota, sokszervi elégtelensége a maximalizált intenzív terápia mellett is folyamatosan progrediált, mely végül a halálához vezetett.

A beteg meghalt és maga után hagyta megválaszolatlanul az orvosi tevékenység három alapkérdését: Mi a diagnózis? Mi az etiológia? Mi a terápia?

A diagnózist kezdetben biztosra vettük, mert a tünetek és a tüdő szövettani vizsgálata jellemző volt az

idiopathiás pulmonalis haemosiderosisra. A bizonytalanságot az erre a betegségre nem jellemző polycytaemia, majd a kialakuló csontvelő-elégtelenség jelentette. Az etiológia kiderítésére kiterjedt genetikai vizsgálat történt, belevonva a müncheni Ritka Betegségek Központját is. Kiterjedt és többször ismételt autoimmun vizsgálatok is történtek. Mindkét vizsgálat negatív eredménnyel zárult. A kezelés során pedig minden próbálkozásunk kudarcot vallott, egyik sem akadályozta meg a betegség progresszióját. ■