

TTP-HUS KLINIKAI KÉPÉT UTÁNZÓ ÉS HEVENY VESEELÉGTELENSÉGGEL SZÖVŐDŐ KRÓNIKUS DIC HÁTTÉRÉBEN ÁLLÓ METASZTATIKUS PROSZTATARÁK: PATOMECHANIZMUS, DIFFERENCIÁL- DIAGNÓZIS ÉS KEZELÉS EGY ESET KAPCSÁN

Deme Dániel¹, Ragán Márton², Kalmár Katalin³, Kovács Lajos⁴, Varga Erzsébet⁵,
Varga Tünde⁶, Rakonczai Ervin¹

Szent Lázár Megyei Kórház, Salgótarján, ¹Belgyógyászati Osztály, ²Urológiai Osztály, ³Integremed Központi Laboratórium,
⁴Patológiai Osztály, ⁵Intenzív Osztály, ⁶Fresenius MC Dialízis Központ, Salgótarján

A metasztatikus daganatok okozta krónikus disszeminált intravaszkuláris koagulopátia (DIC) hátterében leggyakrabban a hasnyálmirigy-, gyomor- és a prosztatarák áll. A trombotikus trombocitopéniás purpura és a hemolitikus urémiás szindróma (TTP-HUS) hasonló klinikai és laboratóriumi eltérései miatt a krónikus DIC diagnózisa differenciáldiagnosztikai nehézséget jelent. 71 éves férfi betegünk kórelőzményében COPD, BPH, szignifikáns carotis-sztenózis, gyomorfekély és alkoholos májbetegség szerepel. Szurokszéket miatti hospitalizációja során aktuálisan nem vérző koagulummal fedett nyombélfekély igazolódott. Négy nap múlva akut veseelégtelenség (AVE) miatt került Intézményünkbe. A trombocitopénia, a perifériás vérben fragmentocita, sisaksejtek, a normális INR, magas LDH és az AVE felvetette a TTP-HUS szindróma gyanúját. Többszöri dialízis és plazmaferézis kezeléseket részesítettük. A talpakon megjelenő trombotikus mikroangiopátia miatt készült alvadási vizsgálat (emelkedett D-dimer, normális fibrinogén, a kissé megnyúlt INR, APTI, normális retikulocita- és mérsékelten csökkent vérelemzesszám) krónikus DIC fennállását mutatta. Az emelkedett PSA (109,6 ng/mL) hátterében a prosztata-adenokarcinóma igazolódott. A csontizotóp kiterjedt csontátételeket mutatott. TAB kezelés mellett betegünk állapota három hónap után is kielégítő (PSA 4,6 ng/mL). Tisztázatlan eredetű trombocitopénia és a normális vagy megnyúlt INR-, APTI-értékek, emelkedett D-dimer melletti normális fibrinogén és retikulocita felfedheti a krónikus DIC folyamatát. A krónikus DIC-ben jó effektussal alkalmazható a terápiás dóziszú LMWH. A metasztatikus prosztatarák szövődményeként kialakult súlyos DIC antiandrogén és nagy dóziszú ketokonazol kombinációval kezelhető. Magyar Onkológia 54: 351–357, 2010

Kulcsszavak: krónikus DIC, TTP-HUS, metasztatikus prosztatarák, heveny veseelégtelenség, LMWH, antiandrogén kezelés, ketokonazol

Disseminated intravascular coagulopathy (DIC) is characterized as activation of the clotting system resulting in fibrin thrombi, gradually diminishing levels of clotting factors with increased risk of bleeding. Basically two types of DIC are distinguished: (1) chronic (compensated) – with alteration of laboratory values and (2) acute (non-compensated) – with severe clinical manifestations: bleeding, shock, acute renal failure (ARF), transient focal neurologic deficit, delirium or coma. Chronic DIC related to metastatic neoplasia is caused by pancreatic, gastric or prostatic carcinoma in most of the cases. Incidence rate of DIC is 13–30% in prostate cancer, among those only 0.4–1.65% of patients had clinical signs and symptoms of DIC. In other words, chronic DIC is developed in one of eight patients with prostate cancer. DIC is considered as a poor prognostic factor in prostatic carcinoma. The similar clinical and laboratory findings of TTP-HUS (thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome) and DIC makes it difficult to differentiate between them. A 71 years old male patient with known chronic obstructive pulmonary disease, benign prostatic hyperplasia, significant carotid artery stenosis, gastric ulcer and alcoholic liver disease was admitted to another hospital with melena. Gastroscopy revealed intact gastric mucosa and actually non-bleeding duodenal ulcer covered by clots. Laboratory results showed hyperkalemia, elevated kidney function tests, indirect hyperbilirubinemia, increased liver function tests, leukocytosis, anemia, thrombocytopenia and elevated international normalized ratio (INR). He was treated with saline infusions, four units of red blood cells and one unit of fresh frozen plasma transfusions. Four days later he was transported to our Institution with ARF. Physical examination revealed dyspnoe, petechiae, hemoptoe, oliguria, chest-wall pain and aggressive behavior. Thrombocytopenia, signs of MAHA (fragmentocytes and helmet cells in the peripheral blood), normal INR, elevated lac-

Közlésre érkezett:
2010. június 29.

Elfogadva:
2010. szeptember 22.

Levelezési cím:
Dr. Deme Dániel
3100 Salgótarján
Füleki út 54–56.
Telefon: (06-32) 522-000
E-mail:
danieldeme@freemail.hu

Rövidítések: AAWD: antiandrogén-megvonás, ADT: androgénprivációs kezelés (gyógyszeres (LHRH-analóg)/sebészi kasztráció), ALP: alkalis foszfatáz, APTI: aktívált parciális trombo-plasztin-idő, BUN: karbamid-nitrogén, CAB/TAB: kombinált/totális androgénblokkád (ADT és hosszan tartó antiandrogén kezelés), CI: konfidencia intervallum, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség, CRP: C-reaktív fehérje, CYP450: citokróm P450, D-dimer: dimerizálódott fibrindegradációs termékek, DIC: disszeminált intravaszkuláris koagulopátia, FVS: fehérvérsejt, GGT: gamma-glutamil-transzpeptidáz, Gleason-score: prosztata műtéti vagy biopsziás anyagban

tate dehydrogenase (LDH) and ARF suggested TTP-HUS. Hemodialysis and six plasmaferesis (PF) were carried out. After the fifth PF, skin manifestations of thrombotic microangiopathy occurred on the feet. Clotting analysis revealed elevated D-dimer ($>5 \mu\text{g/mL}$), normal fibrinogen (3.2 g/L), a slightly raised INR (1.36) and activated partial prothrombin time (APTT) (45.8 sec), normal reticulocyte (57 G/L) and a slightly low platelet count (123 G/L), which proved to be chronic DIC. Therapeutic dose of low-molecular-weight heparin (LMWH) was started. Elevated prostate-specific antigen (PSA) (109.6 ng/mL) suggested prostatic carcinoma. Prostate biopsy revealed adenocarcinoma (Gleason: $4+4$ for left lobe and $3+3$ for right lobe). Elevated alkaline phosphatase suggested metastases in the bone, which were confirmed by bone scintigraphy. Combined androgen blockade (CAB) was started. After three months follow-up our patient's status is satisfactory. PSA is in the normal range (4.6 ng/mL). Thrombocytopenia of uncertain origin with normal or raised INR, APTT, elevated D-dimer, normal fibrinogen and reticulocyte count prove the diagnosis of chronic DIC. This process warrants searching for metastatic neoplasia. Due to the relatively low serum levels of circulating procoagulant factors (e.g. tissue factor), therapeutic dose of LMWH can be used with good efficiency in chronic DIC with low risk of bleeding. Severe DIC as a complication of metastatic prostate cancer can be treated by androgen deprivation therapy (ADT) or CAB in combination with ketokonazole and concomitant use of supportive treatment. Deme D, Ragán M, Kovács L, Kalmár K, Varga E, Varga T, Rakonczai E. Metastatic prostate cancer complicated with chronic disseminated intravascular coagulopathy causing acute renal failure mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: pathomechanism, differential diagnosis and therapy related to a case. Magyar Onkológia 54: 351–357, 2010

Keywords: metastatic prostate cancer, chronic DIC, acute renal failure, LMWH, ketoconazole

a leggyakoribb (elsődleges grade) és a második leggyakoribb (másodlagos grade) minták grade-ben kifejezett összege (legdifferentiáltabb grade = 1, legkevésbé differentiált grade = 5), GOT/ASAT: aszpartát-aminotranszferáz, GPT/ALAT: alanin-aminotranszferáz, Hb: hemoglobin, INR: protrombin-idő nemzetközileg normalizált arányszáma, LDH: laktátdehidrogenáz, LHRH: luteinizáló hormont felszabadító hormon, LMWH: alacsony molekulásúlyú heparin, MAHA: mikroangiopátiás hemolitikus anémia, NK: természetes ölő(sejt), PLT: vérlemezke, PSA: prosztataspecifikus antigén, TF: szöveti faktor, TNF: tumornekrózis faktor, TTP-HUS: trombotikus trombocitopéniás purpura – hemolitikus urémiás szindróma, VEGF: vaszkuláris endoteliális növekedési faktor, vWF-CP: von Willebrand-faktort hasító proteáz (ADAMTS13)

BEVEZETÉS

A DIC a véralvadási kaszkád aktiválódásával, fibrin-trombus-képződéssel és az alvadási faktorszintek következményes csökkenésével járó folyamat. Klinikai megjelenését tekintve a tünetmentes állapottól trombólisok kialakulásán át enyhe vagy életveszélyes vérzést okozó állapotokig terjedhet. A DIC két formáját különböztetjük meg: krónikus (kompenzált) – csak laboratóriumi eltérésekkel, és akut (nem kompenzált) – súlyos klinikai manifesztációval. A krónikus formából az akut szakba történő átmenetet alapvetően két tényező határozza meg. Egyrészt a DIC-t beindító prokoaguláns anyagok mennyisége, másrészt, hogy a szervezet milyen mértékben képes kompenzálni a véralvadás miatt felhasználódott összetevőket (vérlemezke, alvadási faktorok, fibrinogén). Nem tisztázott, hogy pontosan milyen mechanizmus áll a metasztatikus daganatos betegeknél kialakult DIC hátterében. A DIC incidenciájának aránya prosztatarákban 13–30% között mozog. Azonban ezen betegek csak 0,4–1,65%-ánál jelentkeznek a DIC klinikai tünetei. Másként fogalmazva legalább minden nyolcadik prosztatarákos betegben krónikus DIC zajlik. A DIC

kialakulását prosztatarákban rossz prognosztikai tényezőként tartják számon. Előfordulásának gyakorisága növekszik a stádium előrehaladásával (10).

A trombotikus mikroangiopátiával járó kórképek (DIC, TTP-HUS) hasonló klinikai megjelenéseik és laboratóriumi eltéréseik miatt nehezen elkülöníthető entitások. A TTP olyan veleszületett, vagy szerzett kórkép, mely a vWF-CP enzim súlyos működési zavara miatt alakul ki. Így az el nem hasított vWF-multimerek, vérlemezkéket megkötve, trombocita-trombus kialakulásához vezetnek. Ezekben nem, vagy csak kis mennyiségben mutatható ki fibrin. A TTP klasszikus klinikai jellemzői: trombocitopénia, MAHA, idegrendszeri tünetek (zavartság, fejfájás), veseelégtelenség és láz. A vérzés a trombocitopénia súlyosságának függvénye. A HUS endotélkárosodással járó tünetegyüttes, mely MAHA-val, trombocitopéniával és veseelégtelenséggel jár. A HUS gyakrabban fordul elő gyermekkorban, azonban felnőtteknél is jelentkezhet. Ennek hátterében általában infekció (*Escherichia coli* által termelt Shiga toxin, *Streptococcus pneumoniae*) (4) áll, azonban gyógyszerek (pl. a HIV kezelése valacyclovirral) (13) is kiválthatják. A TTP és HUS hasonló klinikai megjelené-

se és a közöttük fennálló differenciáldiagnosztikai nehézségek miatt vált célszerűvé a TTP-HUS entitás bevezetése. Pl. az egyértelműen *E. coli* okozta colitis, MAHA és trombocitopénia esetén, ha ez nem jár veseelégtelenséggel, akkor TTP-HUS-ról beszélünk. Általánosságban elmondható, hogy a HUS esetében a veseelégtelenség dominál, míg a TTP-nél az idegrendszeri tünetek. Metasztatikus daganatokban differenciáldiagnosztikai nehézséget jelent e kórképek elkülönítése (15). Mindemellett a prosztatatarákban (8) is leírták a TTP-t utánzó klinikai állapot előfordulását. Azonban ebben a TTP-típusban a neurológiai tünetek (fejfájás, zavartság és paresis) mellett ritkán alakul ki veseelégtelenség. A differenciálást nehezíti, hogy a DIC is járhat neurológiai tünetekkel, mint tranziens fokális neurológiai defecit, delírium és kóma.

Az alább ismertetett esetünk kapcsán szemléltetjük e differenciáldiagnosztikai problémákat, bemutatjuk a krónikus DIC kezelését és az időskori előrehaladott metasztatikus prosztatatarák terápiás lehetőségeit.

ESETISMERTETÉS

71 éves férfi betegünk kórelőzményében dohányzás, COPD, alkoholos májbetegség, hyperplasia prostatae, bal oldali szignifikáns carotis-sztenózis és ulcus ventriculi szerepel. A területileg illetékes gasztroenterológiára szurokszeklet miatt került felvételre. A gasztroszkópia ép gyomornyálkahártyát és koagulummal fedett, aktuálisan nem vérző nyombélfekélyt írt le. A laborvizsgálat során hiperkalémia, emelkedett retenciós paraméterek, indirekt hiperbilirubinémia, emelkedett májfunkciós értékek, leukocitózis, anémia, trombocitopénia és megnyúlt INR mutatkoztak: Na^+ 141,4 mmol/L, K^+ 6,34 mmol/L, Cl^- 98,5 mmol/L, vércukor 5,6 mmol/L, összbilirubin 44 $\mu\text{mol/L}$, direkt-bilirubin 4 $\mu\text{mol/L}$, BUN 34,9 mmol/L, kreatinin 384 $\mu\text{mol/L}$, ASAT(GOT) 761 IU/L, ASAT(GPT) 138 IU/L, GGT 274/L, amiláz 148/L, FVS 15 G/L, Hb 79 g/L, PLT 53 G/L, INR 2,77 – aktivitás 20,4%, CRP 28,44 mg/dL. Négy egység választott vörösvértest-koncentrátum és egy egység friss fagyasztott plazma adásában részesítették. Négy nap múlva, a romló vesefunkciós paraméterei miatt kérték átvételét Intézményünkbe. Felvételi státuszából nyugalmi dyspnoe, testszerte petechia, haemoptoe, oliguria, atípusos mellkasi fájdalom és agresszív viselkedés volt kiemelendő. Az ekkor készült laborvizsgálat vashiányos anémia, trombocitopénia és veseelégtelenség képét mutatta: Na^+ 143 mmol/L, K^+ 6,6 mmol/L, vércukor 4,3 mmol/L, összbilirubin 9,2 $\mu\text{mol/L}$, BUN 62,2 mmol/L, kreatinin 682 $\mu\text{mol/L}$, összfehérje 56,2 g/L, LDH 8193 IU/L, ASAT(GOT) 176 IU/L, ASAT(GPT) 165 IU/L, ALP 5787 IU/L, FVS 6,9 G/L, Hb 86,4 g/L, PLT 40,4 G/L, INR 1,26 – aktivitás 76%, retikulocita 1,2%, abszolút retikulocita 33 G/L, retikulocita Hb-tartalom 25,6 pg. A vércsoport-szerológiai vizsgálat sem ellenanyagot, sem Coombs-pozitivitást nem igazolt.

A trombocitopénia, a perifériás vérkenetben észlelt fragmentocita, sisaksejtek, a normális INR, magas LDH, a heveny veseelégtelenség és agresszív tudatállapot felvette TTP-HUS gyanúját. Dialíziskezelésekben és kétnaponta összesen hat alkalommal plazmaferézisben részesítettük. Agresszivitása már az első dialízist követően megszűnt. Ápolásának hatodik napján belázasodott. A szeptikus markerek (CRP, prokalcitonin) megemelkedtek. A mellkasi röntgen bal oldali tüdőgyulladást mutatott. Ceftriaxont indítottunk. A kezelés ellenére jelentkező ismétlődő láz miatt intermittáló vancomycinrel szélesítettük az antibiotikus spektrumot. A hemokultúra negatív volt. Az ötödik plazmaferézist követően észleltük betegünkönél trombotikus mikroangiopátia kialakulását a talpakon. E klinikai tünet, a hemolízis laborjeleinek hiánya (normális bilirubinszint és retikulocita-szám), a nem normalizálódó LDH és a mérsékelt csökkenő vérlemezkeszám (123 G/L) miatt indított további vizsgálataink: emelkedett D-dimer ($> 5 \mu\text{g/mL}$), normális fibrinogénszint (3,2 g/L), a kissé megnyúlt INR (1,36 – aktivitás 69%) és APTI (45,8 s) krónikus DIC fennállását mutatták. Az emelkedett PSA (109,6 ng/mL) miatt végzett szextáns prosztatabiopszia előrehaladott adenokarcinómát (Gleason-score: bal lebeny 4+4, jobb lebeny 3+3) igazolt. A csontizotóp-vizsgálat kiterjedt csonttáttéteket mutatott. A krónikus DIC miatt terápiás dózisz LMWH-kezelést indítottunk. Csontfájdalmait a transzdermális fentanyl bevezetését követően megszűntek. A csontvelő-szuppresszió okozta periodikus anémia miatt többszörös vörösvértest-transzfúzióban részesítettük. Az alkalmazott kezelés mellett vérzés nem jelentkezett, a vérlemezkeszám tovább emelkedett, jól diurált, és a pneumonia regrediált. 30 napos aktív belosztályos kezelést követően fennjárom betegünkönél a területileg illetékes urológiai ambulancia CAB-kezelést indított. Három hónap után betegünk állapota kielégítő. A PSA értéke 4,6 ng/mL.

MEGBESZÉLÉS

Sallah és mtsai 1117 szolid daganatos betegnél 7%-ban találtak DIC-et. Átlagéletkoruk 68,5 év volt, és a betegek 66%-ánál elsőként vérzéses tünet jelentkezett (26). Több olyan esetet közöltek, ahol a krónikus DIC vérzéses/trombotikus szövődményei adták első jelét a prosztatatarák fennállásának (11, 15–17, 19–20, 29). A DIC és a TTP-HUS klinikai tüneteinek és laboratóriumi eltéréseinek összehasonlítását az 1. táblázat mutatja be.

A betegünk első hospitalizációjakor jelentkező gasztrointesztinális vérzést több tényező együttese okozta. Egyrészt a véralvadási faktorok alacsony szintje, másrészt a fibrindegradációs termékek által gátolt alvadási faktorok, harmadrészt a trombocitopénia és negyedrészt a vérlemezke-diszfunkció játszhatott szerepet ebben. A megnyúlt INR-érték, trombocitopénia, döntően indirekt hiperbilirubinémia és emelkedett transzaminázok differenciáldiagnosztikai nehézséget jelentettek, mivel az

1. táblázat. A DIC és a TTP-HUS klinikai és laboratóriumi jellegzetességei

	Akut DIC	Krónikus DIC	TTP-HUS
<i>Klinikai megjelenés</i>			
Bőrjelenségek	mérsékelt/súlyos	nincs	mérsékelt/súlyos
Vérzés	mérsékelt/súlyos	nincs	mérsékelt/súlyos
Veseelégtelenség	mérsékelt/súlyos	nincs	nincs/súlyos
Idegrendszeri tünetek	ritka	nincs	súlyos/nincs
<i>Laboratóriumi eltérések</i>			
Trombocitopénia	súlyos	nincs/mérsékelt	mérsékelt/súlyos
D-dimer	emelkedett	emelkedett	normális
INR, APTI	megnyúlt	normális/megnyúlt	normális
Fibrinogén	csökkent	emelkedett/normális	normális
Retikulocita	emelkedett	normális	emelkedett
MAHA	súlyos	mérsékelt	súlyos
LDH	emelkedett	normális/emelkedett	emelkedett

anamnézisben alkoholos májbetegség szerepelt. Az egy egység friss fagyasztott plazmával bevitt faktortöbblet súlyosította a látens trombotikus mikroangiopátiát, és a heveny veseelégtelenség progrediált. Intézetünkbe érkezve a trombocitopénia klinikai tünetei, anuria és agresszivitás dominált. A laborleletek és a perifériás vér (MAHA jelei) vizsgálata során merült fel TTP-HUS gyanúja. Betegünk lázas állapota nem a TTP kísérő tünete, hanem az infekció jele volt. A talpakon megjelenő trombotikus mikroangiopátia kapcsán gondoltunk arra, hogy a plazmaferézis során a szervezetbe többlet vWF-multimereket juttathattunk, melyek a vérlemezke-aggregátumok képződését elősegítették. Ezért a hatodik kezelést sejtszegényített, irradiált plazmával végeztük. Mivel a manifeszt trombotikus mikroangiopátia az ötödik plazmaferézis után jelentkezett, továbbá nem észleltük a hemolízis laborjeleit, sőt az LDH-szint még mindig a fiziológiás tartomány felett volt, ezért DIC irányában indítottunk vizsgálatot. Krónikus DIC mellett szólt az öt következő laboreltérés: (I) D-dimer-emelkedés, mely a fibrinotrombusok képződését jelezte. (II) Az INR és az APTI megnyúlása az alvadási faktorok felhasználódását mutatta. (III) A fibrinogénszint normális tartományban maradt, mert ennek expressziója, így szérumszintje a metasztatikus folyamat miatt már eleve fokozott volt. A fibrinogén malignus daganatokban betöltött szerepét vizsgálva azt találták, hogy elősegíti az angioneogenezist (32) és az áttétképződést (30), továbbá a fibrinogén gátolja az NK-sejtek daganatsejt-elimináló hatását (24). (IV) A vérlemezkeszám nem csökkent a kritikus érték (10 G/L) alá, mert a prokoaguláns tényezők alacsony szérumszintje miatt kevésbé aktiválódott véralvadási kaszkád lehetővé tette a csontvelő által történő kompenzációt. (V) A normális retikulocitaszám arra utalt, hogy mivel nem volt rövid idő alatt jelentős vörösvértest-vesztés (hemolízis és/vagy vérzés), nem volt fokozott kompenzatorikus csontvelői hemopoetikus aktivitás sem.

A plazmaferézis hatására a vérlemezkeszám megközelítette a normális alsó határát. Bár a TTP-HUS gyanú-

ja miatt alkalmazott plazmaferézis nem adekvát kezelése a DIC-nek, esetünkben valószínűsíthetően az alvadási kaszkád aktivált faktorainak és az érpályában keringő TF egy részének eltávolítása miatt mérséklődött a DIC aktivitása, és elkezdett emelkedni a vérlemezkeszám. A plazmaferézis ellenére kialakuló mikrotrombózisok részben azzal magyarázhatók, hogy a csontvelői kompenzáció eredményeként a keringésbe jutott vérlemezkek aktiválódtak a metasztatikus daganat által termelt citokinek hatására, és beindították a véralvadási kaszkádot a kapillárisok szintjén. A daganatsejtekben fokozott aktivitást mutató TNF-alfa és a VEGF szerepének tulajdonítanak jelentőséget a TF expressziójának indukciójában (21, 22). A TF közrejátszik a sejten belüli jelátviteli mechanizmusban, az embrionális érfejlődésben és a daganatok angioneogenezisében egyaránt (9). A daganatsejtek hatására a fehérvérsejtek TF-t bocsátanak ki a keringésbe (3). A humán prosztataráksejtek felszínén expresszálódó TF mennyisége szignifikánsan korrelál az angioneogenezis mértékével (mikroérsűrűség) és a PSA-szinttel (1).

A DIC laboratóriumi igazolását követően indított terápiás dózisu LMWH (enoxaparin 12 óránként 1 mg/ttkg) kezeléssel a TF és az aktivált vérlemezkek által indukált alvadási kaszkádot blokkoltuk. Vérzéses szövődeményt nem észleltünk. Az LMWH-kezelés jó hatásfoka krónikus DIC-ben a prokoaguláns faktorok alacsony szintjével magyarázható. A plazmaferézis ellenére emelkedett szintet mutató LDH a disszeminált prosztatarák sejteinek szétesését jelezte. Az emelkedett ALP a fokozott oszteoblaszt-tevékenységgel járó csontáttétképződés markere volt.

DIC gyanúja esetén a következő laborparaméterek vizsgálata szükséges: vérkép, INR, APTI, fibrinogén- és D-dimer-szint. A trombocitaszám többnyire 100G/L alá csökken. Az INR az esetek 70%-ában, az APTI pedig 50%-ban megnyúlt. A fibrinogénszint csak a betegek 50%-ában csökkent, mely a rossz prognózis jele. Normális fibrinogénszinttel szembesülünk akkor, ha az

alapbetegség (pl. rosszindulatú daganat) miatt eredően emelkedett volt ennek mértéke. A D-dimer 85–100%-ban emelkedett. Az antitrombin-III és a protein-C szintjének csökkenése nem minden betegnél fordul elő. A perifériás kenetben megjelenhetnek fragmentociták, melyek nem specifikusak a DIC-re (10).

Akut DIC-ben 25–40%-os a heveny veseelégtelenség kialakulásának aránya. Két fő mechanizmus áll e mögött. Egyrészt az afferens arteriolák mikrotrombózisa, mely következményes kortikális iszkémiával és nekrozissal jár (renális trombotikus mikroangiopátia). Másrészt a hipotenzio okozta hipoperfúzió és/vagy szeptikus állapot, mely akut tubuláris nekrozishoz vezet. Betegünknel a generalizált mikrotrombusképződések és a trombocitopénias vérzések a krónikus DIC akut fellángolását jelentő klinikai tünetek (veseelégtelenség és bőrfanifesztaációk; petechia és haemoptoe) kialakulását eredményezték.

A metasztatikus prosztatarák elsővonalbeli kezelését az ADT jelenti, mely magában foglalja a gyógyszeres (LHRH-agonista) vagy sebészi kasztrációt. Ezzel egyidejűleg legalább egy héten át ajánlott nem-szteroid antiandrogén alkalmazása, mellyel az első esetben az LHRH-analóg okozta átmeneti tesztoszteronszint-emelkedés („flare-reakció”), a második esetben a műtétet követően még mindig keringő tesztoszteron hatása antagonizálható. E kombináció hosszan tartó alkalmazása (CAB/TAB), vagy kiegészítése 5-alfa-reduktáz-gátlókkal (három antiandrogén blokáddal) választható terápiás lépés, jöllehet a kasztrációval szembeni terápiás hatékonyságuk nem bizonyított. Amennyiben nagy fájdalmakat eredményező, azonban a csontvelői vérképzést jelentősen nem deprimáló csontáttétek vannak jelen, szamárium-153 vagy stroncium-89 szisztémás radioterápia adandó. Abban az esetben, ha ez a kezelés kontraindikált, biszfoszfonát adandó. Egérmodellben a biszfoszfonát-kezelés blokkolta az oszteoklasztok tevékenységét. Az oszteoblasztikus csontáttétképződést nem akadályozta meg (33), azonban lassította ezek képződését (18, 31). Amennyiben a betegség az elsővonalbeli kezelés mellett progrediál, akkor a folyamatot kasztrációrezisztensnek nevezzük. Ebben az esetben másodvonalbeli antiandrogén kezelést (antiandrogén-megvonást, antiandrogén-váltást, CYP450-gátlókat és kortikoszteroidokat) alkalmazhatunk. Az ösztrogénképzőanyagok jelentős kardiovaszkuláris halálozást fokozó hatásuk miatt kizorultak a gyakorlatból. A másodvonalbeli kezelés mellett progrediáló betegség (androgénfüggetlen) esetén szisztémás kemoterápia javasolt (2. táblázat).

A CYP450-gátlók klasszikus tagja a ketokonazol, mely a CYP3A4 gátlószere. Nagy dózisban (1200 mg/nap) visszaszorítja a tesztoszteron (90%) és a mellékvese androgén (70%) prekursorainak szintjét. 1982-ben Pont és mtsai lettek figyelmesek arra, hogy a mycosis kezelésére használt ketokonazolnak gynaecomastiát okozó hatása van. Így a ketokonazol szedők körében vizsgálták a tesztoszteronszintet, és annak csökkenését észlelték (25). 1987-ben Best és mtsai közzétették, hogy a ketokonazol mellékvesekéreg-elégtelenséget okozhat (6). In vitro adatok azt támasztják alá, hogy a ketokonazolnak a prosztatarák daganatsejtjeire közvetlen citotoxikus hatása is van (12). Small és mtsai fázis III vizsgálat során kasztrációrezisztens betegeknél (n=248) hasonlították össze az AAWD + nagy dózisú ketokonazol-kezelés (400 mg 8 óránként po.) vs. AAWD hatását. Az első és a második csoportban az objektív válasz aránya 20% vs. 2% volt. Ezek között a PSA-válasz ($\geq 50\%$ csökkenés) 27% vs. 11% volt. A PSA-emelkedésig eltelt idő 8,6 hónap (95% CI, 5,7–20,4) vs. 5,9 hónap (95% CI, 5,3–10,1) volt. A ketokonazol-kezelés leggyakoribb mellékhatása a neurotoxicitás (4%), rossz közérzet és fáradtság (4%). Transzamináz-emelkedés 2%-ban fordult elő, mely nem volt gyakoribb, mint az AAWD karon. Továbbá a ketokonazol hozzáadása a túlélést nem befolyásolta (28).

Ngo és mtsai retrospektíve vizsgáltak kasztrációrezisztens prosztatarákos betegeket (n=36). Pácienseik a napi 600 mg ketokonazol három részre osztva kapták meg. 38%-nál észlelték a PSA-szint több mint 50%-os csökkenését. 56%-ban jelentkeztek kisebb mértékű mellékhatások, mint a transzamináz-emelkedés, gasztrointesztinális hatás, szédülés, kipirulás, végtagviznyő, fáradtság és csalánkiütés. E vizsgálat azonban korlátozott értékű, hiszen kisszámú beteg bevonásával történt, és nem készült felmérés az életminőség változásának vonatkozásában. A prosztatarákos betegek egy részénél az emelkedett PSA-szint mellett nem található nyilvánvaló áttétképződés. Másik részüknel kis ösztömegű áttét jelen van, azonban tünetmentesek. Az előrehaladott prosztatarákos betegek nagyobb része időskorú, rossz általános állapotú vagy a parenchimás szervei gyengén funkcionálnak. E tényezők kizárják őket a szisztémás kemoterápiával kezelhető betegek köréből. A ketokonazol e dózisának elfogadható mellékhatásprofilja és az alacsony költsége miatt választható terápiás lehetőséget ad az e csoportba eső betegeknél (23). A ketokonazol és antiandrogén kombináció előnyös lehet abban az esetben, ha akut DIC miatt sebészi kasztráció nem végezhe-

2. táblázat. A metasztatikus prosztatarák szisztémás kezelése

Elsővonal*	CAB/TAB
Másodvonal* (kasztrációrezisztens betegcsoport)	AAWD, antiandrogén-váltás, CYP450-gátlók (ketokonazol, abirateron), kortikoszteroidok
Harmadvonal* (androgénfüggetlen betegcsoport)	Docetaxel-alapú kemoterápia

*szisztémás radioterápia vagy biszfoszfonát-kezelés hozzáadásával

tő a metasztatikus prosztatarákos betegen. Mivel a ketokonazol nem fejt ki agonista hatást a prosztata sejtjeire, nem alakul ki „flare” reakció sem. A DIC akut fázisának dominanciáját idézte elő az LHRH-agonista leuprolid és antiandrogén flutamid kombináció prosztatarákban (5). Egy esettanulmány szerint e kombinációhoz ketokonazol (1200 mg/nap) hozzáadva a DIC javult, és csak mérsékelt fokú transzamináz-emelkedés jelentkezett (7). Egy másik esetben is a DIC javulását észlelték. Itt az ADT-ketokonazol kombinációt hidrokortizon hozzáadásával egészítették ki (19). Fázis I vizsgálatban kasztrációrezisztens betegeken a kombinációban adott ketokonazol emelte a docetaxel hatékonyságát. Az átlagos túlélés 22,8 hónap volt. A docetaxel-naiv betegeknek adott kombináció növelte a túlélést azokhoz képest, akik már korábban kaptak docetaxel-alapú kemoterápiát (36,8 hónap vs. 10,3 hónap). A betegek 62%-ánál csökkent a PSA több mint a felére. Leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: anémia, végtagvizenyő, fáradtság, hasmenés, hányinger, szenzoros neuropátia és transzamináz-emelkedés (14).

A CYP450-gátlók új tagja az abirateron, mely a CYP17 irreverzibilis gátlószere. Előnyös tulajdonsága, hogy a ketokonazzal ellentétben nem okoz mellékvesekéreg-elégtelenséget. Fázis II vizsgálatban a PSA több mint 50%-os csökkenését idézte elő a betegek 67%-ában kemoterápia-naiv betegeken (2). Azt, hogy docetaxel-alapú kemoterápia ellenére progrediáló betegeknél milyen hatékonysággal bír, a jelenleg folyó fázis III vizsgálat (NCT00638690) eredményei mutatják majd meg.

Betegünk első hospitalizációja alkalmával gasztrointesztinális vérzésre és Intézetünkben trombotikus mikroangiopátiára utaló klinikai jeleket észleltünk, melyek a heveny DIC-re jellemzőek. Azonban a labor diagnosztika és a kórlefolyás a kompenzált DIC kórképét támasztotta alá. Esetbemutatásunk ékes bizonyítékául szolgál a laboratóriumi diagnosztika felbecsülhetetlen értékének. Kizárólag laboreredmények alapján valószínűsíthető volt betegünk alapbetegségének (prosztatarák, csontáttét) és szövődményének (krónikus DIC) diagnózisa. A metasztatikus prosztatarák szövődménye az akuttá váló krónikus DIC plazmaferézissel és LMWH-kezeléssel a krónikus fázisba szorult vissza. Ez a viszonylagos egyensúlyi állapot ADT vagy CAB kezeléssel átmenetileg fenntartható. A gyakorló orvos számára elengedhetetlen, hogy betege állapotának változását újraértékelje, így biztosítva annak lehetőségét, hogy az addig nem domináló tünetek háttérben felfedezhesse a valódi kórismét. A metasztatikus prosztatarák szövődményeként kialakult súlyos DIC-ben a gyógyszeres kasztráció, így a DIC aktivitásának csökkentése antiandrogén és nagy dózisu ketokonazol kombinációjával elérhető. A tesztoszteronszint 24 óra alatt a sebészi kasztrációnak megfelelő szintre csökken (30). Hidrokortizon hozzáadásával a ketokonazol mellékvese-deprimáló hatása mérsékelhető. Másrészt a kasztrációrezisztens metasztatikus prosztatarákos betegeknél másodvonalon az AAWD után, vagy azzal egyidejűleg adott ketokona-

zol-kezeléssel a PSA-progresszió kitolható (27). Ez a jól tolerálható és alacsony költségű terápia hazánkban jelenleg indikáción túli (off-label) kezelésként adható.

IRODALOM

1. Abdulkadir S, Carvalhal GF, Kaleem Z, et al. Tissue factor expression and angiogenesis in human prostate carcinoma. *Hum Pathol* 31:443–447, 2000
2. Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 27:3742–3748, 2009
3. Baglin T. Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment. *BMJ* 312:683–687, 1996
4. Begue R, Dennehy PH, Peter G. Hemolytic uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 325:133, 1991
5. Bern MM. Coagulopathy, following medical therapy, for carcinoma of the prostate. *Hematology* 10:65–68, 2005
6. Best TR, Jenkis JK, Murphy FY, et al. Persistent adrenal insufficiency secondary to low-dose ketoconazole therapy. *82:676–680*, 1987
7. Chakrapee-Sirisuk S, Amornpichetkul K, Visudhiphan S, et al. Ketoconazole and Flutamide in the treatment of disseminated intravascular clotting from prostate cancer: a case report and review. *J Med Assoc Thai* 84:1495–1501, 2001
8. Cherin P, Brivet F, Tertian G, et al. Recurrent thrombocytopenic thrombotic purpura associated to prostatic cancer. A case. *Presse Med* 20:1073–1077, 1991
9. Cines D, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 91:3527–3561, 1998
10. de la Fouchardièrre C, Flechon A, Droz JP. Coagulopathy in prostate cancer. *Neth J Med* 61:347–354, 2003
11. Duran I, Tannock IF. Disseminated intravascular coagulation as the presenting sign of metastatic prostate cancer. *J Gen Intern Med* 21: C6–8, 2006
12. Eichenberger T, Trachtenberg J, Toor P, et al. Ketoconazole: a possible direct cytotoxic effect on prostate carcinoma cells. *J Urol* 141:190–191, 1989
13. Feinberg JE, Hurwitz S, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial of valacyclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group Protocol 204/Glaxo Wellcome 123-014 International CMV Prophylaxis Study Group. *J Infect Dis* 177:48–56, 1998
14. Figg WD, Woo S, Zhu W, et al. A phase I clinical study of high dose ketoconazole plus weekly docetaxel for metastatic castration resistant prostate cancer. *J Urol* 183:2219–2226, 2010
15. Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist* 12:11–19, 2007
16. Grignon D, Turnbull DI, Lohmann RC. Carcinoma of the prostate presenting as acute disseminated intravascular coagulation. *Can Med Assoc J* 135:775–776, 1986
17. Jensen JB, Langkilde NC. Subcutaneous bleeding: first sign of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 34:215–216, 2000
18. Lee YP, Schwarz EM, Davies M, et al. Use of zoledronate to treat osteoblastic versus osteolytic lesions in a severe-combined-immunodeficient mouse model. *Cancer Res* 62:5564–5570, 2002
19. Lim HY, Agarwal AM, Agarwal N, et al. Recurrent epistaxis as a presenting sign of androgen-sensitive metastatic prostate cancer. *Singapore Med J* 50: e178–180, 2009
20. McKechnie J. Prostatic carcinoma presenting as a haemorrhagic diathesis after dental extraction. *Br Dent J* 166:295–296, 1989
21. Mechtcheriakova D, Wlachos A, Holzmueller H, et al. Vascular endothelial cell growth factor-induced tissue factor expression in endothelial cells is mediated by EGR-1. *Blood* 93:3811–3823, 1999

22. Moll T, Czyz M, Holzmüller H, et al. Regulation of the tissue factor promoter in endothelial cells. Binding of NF kappa B-, AP-1-, and Sp1-like transcription factors. *J Biol Chem* 270:3849–3857, 1995
23. Ngo LS, Yeo A, Wong AS, et al. Efficacy of low-dose ketoconazole in hormone refractory prostate cancer patients at the National Cancer Centre and The Cancer Institute, Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 36:811–914, 2007
24. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood* 105:178–185, 2005
25. Pont A, Williams PL, Azhar S, et al. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med* 142:2137–2140, 1982
26. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, et al. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb Haemost* 86:828–833, 2001
27. Scholz M, Jennrich R, Strum S, et al. Long-term outcome for men with androgen independent prostate cancer treated with ketoconazole and hydrocortisone. *J Urol* 173:1947–1952, 2005
28. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 22:1025–1033, 2004
29. Spector JL, Zimble H. Carcinoma of the prostate presenting as acute disseminated intravascular coagulation. *Can Med Assoc J* 136:570, 1987
30. Staton CA, Brown NJ, Lewis CE. The role of fibrinogen and related fragments in tumour angiogenesis and metastasis. *Exp Opin Biol Ther* 3:1105–1120, 2003
31. Whang PG, Schwarz EM, Gamradt SC, et al. The effects of RANK blockade and osteoclast depletion in a model of pure osteoblastic prostate cancer metastasis in bone. *J Orthop Res* 23:1475–1483, 2005
32. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Rak J. Contribution of the hemostatic system to angiogenesis in cancer. *Semin Thromb Hemost* 30:5–20, 2004
33. Yi B, Williams PJ, Niewolna M, et al. Tumor-derived platelet-derived growth factor-BB plays a critical role in osteosclerotic bone metastasis in an animal model of human breast cancer. *Cancer Res* 62:917–923, 2002