

Egy myomás erythrocytosis esetről és a méh eredetű erythropoetin fiziopatológiájáról

Fekete Sándor dr.¹ ■ Somorácz Áron dr.² ■ Radnai Katalin dr.³
Vilimi Beáta dr.¹ ■ Babarczy Edit dr.²

¹Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,
Hematológiai és Óssejttranszplantációs Osztály, Budapest

²Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Patológiai Osztály, Budapest

³Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

A szerzők egy 50 éves myomás nőbeteget erythrocytosis miatt vizsgáltak. A két lelet kapcsolatát, a myomás erythrocytosis gyanúját a vártnál magasabb erythropoetinszint erősítette, majd a supravaginalis hysterectomia a diagnózist igazolta. A műtét után a beteg vérképe normalizálódott, és szérumszintje jelentősen csökkent. Az eset kapcsán a szerzők az uterusban termelődő erythropoetin fiziológiájáról, a szérumszintek értékeléséről és differenciáldiagnosztikai hasznáról írnak.

Orv Hetil. 2022; 163(52): 2088–2092

Kulcsszavak: méh leiomyoma, erythrocytosis, erythropoetin, hysterectomia

The pathogenic role of uterine erythropoietin in a case of myomatous erythrocytosis syndrome

We report the case of a 50-year-old woman with severe erythrocytosis and uterine leiomyoma. The suspicion of myomatous erythrocytosis syndrome was supported by erythropoietin level higher than expected. After the supravaginal hysterectomy, the patient's red cell parameters normalized and the erythropoietin level markedly decreased. The authors are discussing the physiology of uterine erythropoietin, the evaluation and differential diagnostic value of erythropoietin investigations.

Keywords: uterine leiomyoma, erythrocytosis, erythropoietin, hysterectomia

Fekete S, Somorácz Á, Radnai K, Vilimi B, Babarczy E. [The pathogenic role of uterine erythropoietin in a case of myomatous erythrocytosis syndrome]. Orv Hetil. 2022; 163(52): 2088–2092.

(Beérkezett: 2022. augusztus 8.; elfogadva: 2022. október 18.)

Rövidítések

BFU-E = (burst-forming unit – erythroid cells) a vörösvérsejtképzés előalakja; CALR = kalretikulin; CFU-E = (colony-forming unit – erythroid cells) a vörösvérsejtképzés előalakja; fvs = fehérvérsejt; hb = hemoglobulin; hk = hematokrit; JAK2 = Janus-2-kináz (citokinreceptorok jelátvitelében aktív fehérjék); LDH = laktátdehidrogenáz; ret = reticulocyt; thr = thrombocyt; vvs = vörösvérsejt

Myomás erythrocytosis szindrómás esetünk közlésére egyrészt azért vállalkoztunk, mert a magyar orvosi irodalomban hasonló esetről szóló közleményt nem találtunk,

másrészt azért, mert pontos diagnózis birtokában betegünket adekvát kezelésektől óvhattuk meg, végül pedig azért, hogy az erythropoetinszint meghatározásnak a JAK-érában halványuló diagnosztikus értékét megvitassuk.

A myomás erythrocytosis szindróma diagnózisa a szindrómátörténetében szokatlan módon a két névadó tünet a méh myomája és az erythrocytosis jelenléte ellenére csak sikeres nőgyógyászati beavatkozást követően állítható fel. A myoma a nők leggyakoribb daganata, az erythrocytosis pedig számos betegség tünete. A diagnózis azonban mégsem egyszerű társulás, hanem patogenetikai kapcsolódás, melyet a polyglobulia myomaeltávolítást követő megszűnése bizonyítja: így ez a szindróma „harmadik tünete”.

Esetismertetés

Az 50 éves asszony anamnézisében egy terhesség és egy szülés szerepel. A betegnek rendszertelen menstruáción kívül más panasa nem volt, de tudta, hogy myomája van. Lényegében panaszmentesen, kozmetikai okok és visszeres bal lábának időnkénti dagadása miatt varicectomia megfontolása céljából fordult orvoshoz. Az emiatt végzett rutinvizsgálatoknál derült ki jelentős mértékű izolált erythrocytosis. A beteg lépe nem volt tapintható, az LDH- és a húgysav értéke is normális volt. Ismételt vérelbocsátások mellett hidroxürea adását kezdték, és interferonkezelést terveztek. Az utóbbi kezelést a várható mellékhatásai miatt a beteg nem vállalta.

Hematológiai ambulanciánkon az először 2016 nyarán vizsgált beteg vörösvérsejt (vvs)-száma 6,13 T/l, hemoglobinn (hb)-szintje 204 g/l, hematokrit (hk)-szintje 0,61 l/l, fehérvérsejt (fvs)-száma 4,73 G/l, thrombocyt (thr)-száma 116 G/l volt. A polycythaemia kizárására végzett molekuláris vizsgálatok (JAK2 V617F, a 12. exon és CALR-mutáció) negatív eredményt adtak. A szérumban erythropoetinszintje 12,6 mIU/l volt (normálérték: 3,3–16,6 mIU/l). Az ismételt vérképvizsgálat eredményei: vvs: 7,22 T/l, hb: 217 g/l, hk: 0,65 l/l, reticulocytarány (ret) 1,5%, fvs: 5,75 G/l, thr: 152 G/l. Ismételt venasectiók után myomatosis erythrocytosis alapos gyanúja miatt nőgyógyászati osztályunkon supravaginális hysterectomia és kétoldali salpingectomia történt. A patológiai vizsgálat során a 930 g tömegű műtéti mintában makroszkóposan a méhtest isthmusának környékéről kiinduló, 15 cm átmérőjű vörhenyes tumor volt látható, mely a myometriummal laza összefüggést mutatott. Metszészlapja kisebb-nagyobb üregekkel volt tarkított, és benne nagyobb erek is megfigyelhetők voltak. Mikroszkóposan a simaizomnyalábokból felépülő jóindulatú daganatban nagyszámú, változatos tágasságú és falvastagságú ér volt felismerhető (1. és 2. ábra). A tumor egyes részeken hialinos fellazulást mutatott. Számottevő atípiát, illetve mitotikus aktivitást nem volt észlelhető. A nagy méretű angioliomyoma mellett a fundusban talált kisebb leiomyoma sem mutatott malignitásra utaló jeleket. A műtét után két hónappal a beteg vvs-száma 4,95 T/l, hb-szintje 146 g/l, hk-szintje 0,42 l/l volt. Újabb két hónap múlva eseménymentes varicectomia történt. Utolsó kontrolljánál, 2019. február 14-én panaszmentes volt, és eredeti munkakörében dolgozott. Leleteiben a vvs 4,8 T/l, a hb 143 g/l, a hk 0,4 l/l, a ret 1,16%, a szérumban erythropoetinszintje 7,7 mIU/l volt. A beteget rendszeres nőgyógyászati ellenőrzési javaslatot elbocsátottuk.

Megbeszélés

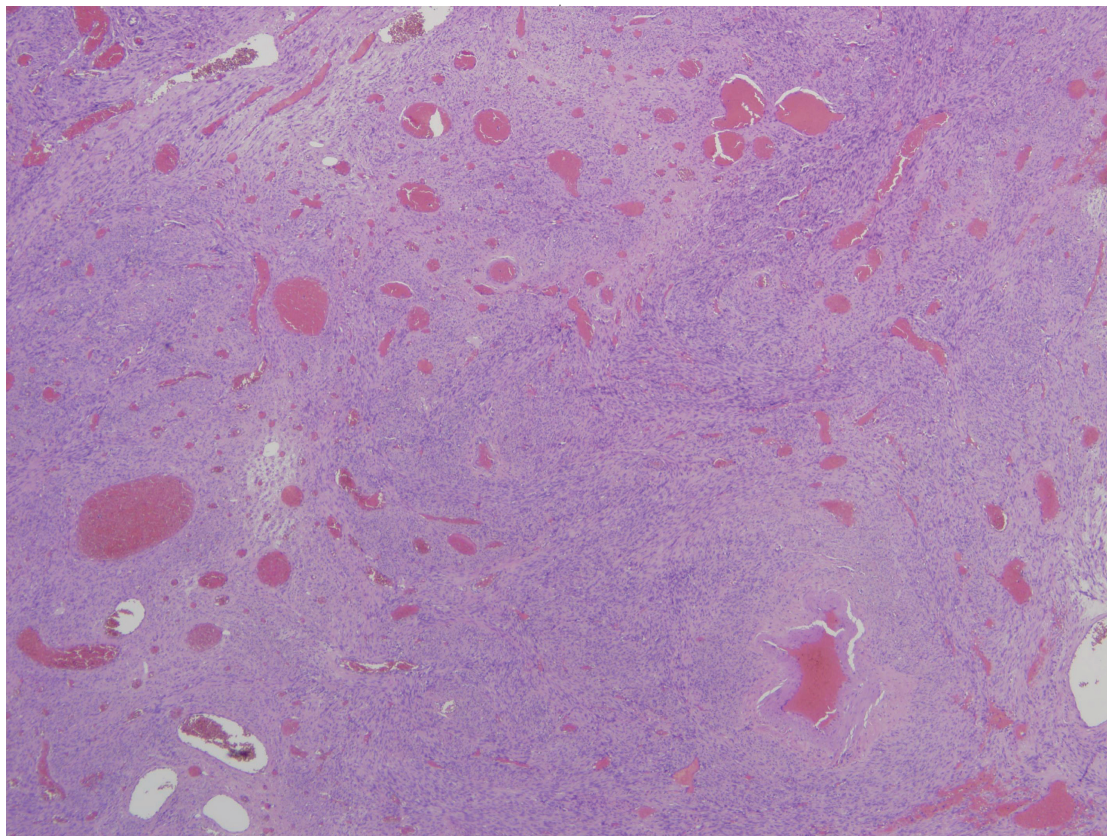
Minden jelentős vörösvérsejtszám-emelkedést – bármilyen okból alakult is ki – lazán polycythaemiának szoktuk/szoktunk mondani. Helyesebb, ha ezt a megjelölést a polycythaemia vera néven ismert betegsége szorítko-

va használjuk, amely a myeloid őssejt klonális betegsége, de benignus neoplasia. A legtöbbször pancytosis: nemcsak erythrocytosis, hanem a legtöbbször thrombocytosis és neutrophil leukocytosis is. Ettől a kórképtől el kell különíteni a csak vörösvérsejt-emelkedéssel járó szekunder polyglobuliát. A valódi polycythaemia és az izolált erythrocytosisok differenciálásában évtizedeken keresztül az erythropoetinmeghatározásnak volt döntő jelentősége, polycythaemia vera esetén az erythropoetin szintje szubnormális. Ennek jelentőségét hazai vizsgálatok is bizonyították, és hasznos a polyglobuliáktól történő elkülönítésben vitathatatlan [1, 2]. A közel 20 esztendője felfedezett JAK2-gén mutációja a myeloproliferatív betegségek diagnosztikus algoritmusát átírta, és a polycythaemia diagnózisának genetikai bizonyítékát adta [3]. Egy hazai vizsgálatban a polycythaemiás betegek 85,4%-ában volt kimutatható a JAK2 V617F mutáció [4]. Bár a polycythaemia vera diagnosztikus kritériumrendszerében a brit orvosi gyakorlatban is háttérbe szorult az erythropoetinmeghatározás, de mint esetünk példája, klinikai hasznos továbbra is bizonyítható. Betegünknel az említett három jellemző eltérés (pancytosis, JAK2-mutáció és alacsony erythropoetinszint) hiányában a polycythaemia vera diagnózisát elvethettük.

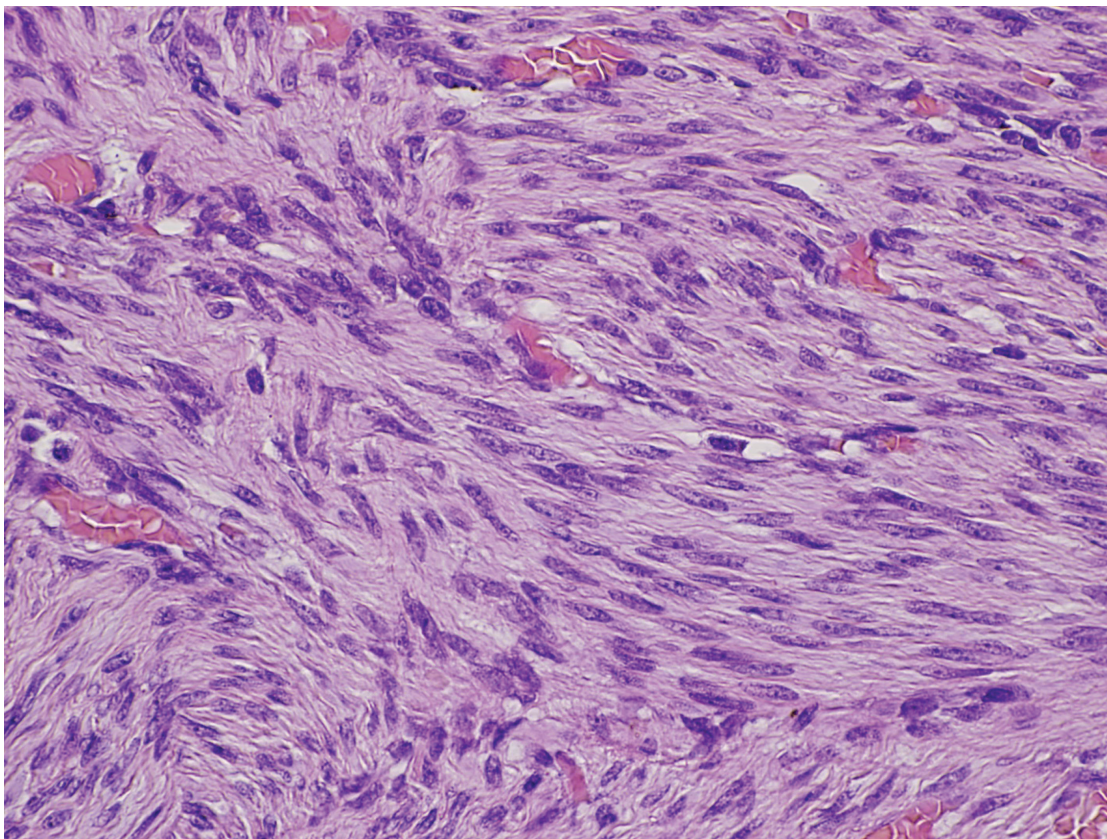
Polycythaemia verában, különösen a jelentős rizikójú esetekben a sejtszámok csökkentésére törekszünk. A csak vörösvérsejtszámot csökkentő vérelbocsátások mellett az első vonalban hidroxürea (nem alkilező antimetabolit), a második vonalban interferon-alfa alkalmazását ajánlják [5]. Esetünkben az erythrocytosis eltérő genezisére tekintettel a hidroxürea-kezelést leállítottuk, és interferon adására sem került sor.

Betegünk vérképében csak a vörösvérsejtszám volt magasabb. Az izolált erythrocytosis vagy polyglobulia nem betegség, hanem tünet. A leggyakrabban kifejezett hypoxiával járó cardiopulmonalis betegségekben észleljük. Ilyenkor a sejtek elégtelen oxigénellátottságának javítását célzó fokozott erythropoetintermelés és az általa indukált fokozott vörösvérsejtképzés a megfelelő válasz. A kompenzáló mechanizmus motorja az erythropoetinszekréció emelkedése. Az erythrocytosisal járó betegségek egy másik csoportjában a vörösvérsejtszám emelkedését szintén a fokozottan, de afiziológiásan termelődő erythropoetin hajtja. Ezek körében a különböző szervek daganatos megbetegedései előkelő helyen szerepelnek. Dolgozatunkban is egy ilyen esetet, egy myomás beteg szekunder erythrocytosisát mutatjuk be.

Az irodalom az uterus leiomyoma és az erythrocytosis társulását myomás erythrocytosis szindróma névvel jelöli. A két tünet összefüggését az erythrocytosis hysterectomiát követő gyógyulása minden kétséget kizáróan igazolja. Ezért az eredményes intervenciót a szindróma harmadik „tünetének” szokás tekinteni [6, 7]. A leiomyoma a nők leggyakoribb benignus daganata [8, 9]. Ennek ellenére erythrocytosisal szövődött esetei ritkák. A Thomson és Marson 1953-ban publikált és elsőnek tekintett kazuisztikája [10] óta eltelt 66 év irodalmában



1. ábra | Fokozottan vaszkularizált orsósejtes daganat, 40×



2. ábra | Monomorf típusos simaizomsejtek morfológiáját mutató daganat, 400×

Mui és mtsai mindössze 57, angol nyelven írt esetismertetést találtak [11].

Az erythrocytosis a szindróma egyetlen hematológiai tünete. A vesében termelődő erythropoetin vörösvérsejtképzést fokozó szerepének ismeretében kézenfekvő az uterusban fiziológias körülmények között is kimutatható erythropoetintermelésnek a szindróma kórélettanában oki jelentőséget tulajdonítani. A vese és az uterus erythropoetinjének jellegzetességei azonban különbözőek. A vese erythropoetinjé egy hormon, amely a vörösvérsejtképzés irányában már elköteleződött előalakok proliferációját és differenciálódását erősíti. Ezzel szemben az uterus erythropoetinjé paracrin növekedési tényező [12]. Élettanilag hemopoeticus szerepe nincs, a szérumban erythropoetinszintjét nem befolyásolja. Termelődésére a hypoxiának alig, csak ösztrodiolhatás alatt van némi befolyása [13]. Az endometrium hámsejtjeiben termelődik, és az endothel sejteken expresszálandó receptorhoz kötődve fejt ki hatását [14]. Expressziója az ovarium 17-béta-ösztrodiol-szokréciónak függvénye, és az ovarialis ciklusnak megfelelő ciklicitással az endometriumvesztést követő vascularis regeneráció aktív szereplője [15, 16]. Fiziológias körülmények között a vesében termelődő haemopoeticus hormonnal szemben az uterus erythropoetinjének erythropoeticus hatása nincs, csak a menstruációs ciklussal kapcsolatos funkciója van.

Mindezek ellenére a myomás erythrocytosisban a leiomyoma fokozott erythropoetin termelése igazolható: a leiomyoma sejtjeiben antierythropoetinnel végzett immunhisztokémiai vizsgálatok erythropoetin túltermelésére utaló erős és a csak myomás de nem erythrocytosisos betegek sejtjeinél sokkal intenzívebb pozitívítást igazoltak [17–20]. Meggyőző bizonyíték *Vlasev és mtsai* észlelése. Betegük hysterectomiája kapcsán a vena és az arteria uterinából vett vérminták erythropoetinszintjének markáns különbségét a myomás erythrocytosis szindróma bizonyító erejű leletének tartják (a vénában magasabb volt az erythropoetinszint) [18].

Az erythropoetin patogenetikai szerepe a legegyszerűbben az erythropoetin szérumszintjének meghatározásával igazolható. Ez a myomás erythrocytosis szindróma esetek többségében sokszor jelentősen emelkedett, a myoma eltávolítása után pedig csökkent. Betegünk erythropoetinszintjét (12,6 mIU/ml) a normális értéktartományon (3,3–16,6 mIU/ml) belül, de annak felső harmadában mértük. A magas hemoglobintérték (itt talált 202 g/l) mellett ezt a titert a kórismét támogató magas értéknek tartjuk, mert jól működő fiziológias 'feedback' esetén alacsony értéket várnánk. Az okfejtés helyességét a hemoglobin posztoperatív csökkenése (143 g/l) ellenére jelentősen csökkent (7,7 mIU/ml) erythropoetinszint is igazolja. Ehhez hasonló esetekről más kazuisztikában is olvashattunk [18], ami a laboratóriumi „től-ig” klinikai helyzethez igazodó értékelésre hívja fel a figyelmet. A szindrómában tehát az erythrocytosisért a nagymértékű erythropoetinszokréciónak felelős.

A myomás erythrocytosis szindróma másik jellegzetessége a myoma jelentős, sokszor extrém nagysága. 37 eset áttekintése kapcsán a myoma tömegének átlaga 4,9 kg volt [11]. A myoma specifikus morfológiai jegyeit elemző tanulmányokat az irodalomban nem találtunk. A leiomyoma szöveti képében a simaizomsejtek rendezetlen proliferációja mellett meghatározó jelentőségű az extracelluláris mátrix kifejezett felszaporodása (innen a fibroid megjelölés is). Több szerző feltételezi, hogy az erythropoetin az angiogenezis befolyásolásával a myomák növekedésében is szerepet játszhat [21, 22]. A leiomyoma klonális betegség, mely egy mesenchymalis karakterű „stem/progenitor” sejtől kiinduló expanszió következménye [23–25]. Ezen sejtek proliferációját, differenciálódását különböző citogenetikai (kromoszómaabberációk, -transzlokációk), molekuláris (HMG2-gén-átrendeződés, MED12, FH-gén-mutáció), epigenetikai és növekedési faktorok irányítják, melyek a leiomyomák heterogenitását eredményezik. A „stem/progenitor” sejtek, a szomszédos simaizom- és az extracelluláris mátrix-sejtek kölcsönhatásának eredményeként az ösztrogén-, kiváltképpen pedig progeszteronreceptorokat sem hordozó őssejtek a jelzett hormonokra reagálóká válnak, és növekedésüket az ösztrogén és főleg a progeszteron fokozza [26]. Mivel nem minden tömeges myoma jár erythrocytosisal, ezért is érdekes észlelés, hogy a MED12-mutáció-negatív leiomyomák a legtöbbször szoliter és nagyobb volumenű daganatok [27–29]. A hereditár és a diffúz leiomyomatosisok egyedinek mondható genomikájához hasonlóan az erythrocytosisal járó esetek újabb módszerekkel történő vizsgálata választ adhat arra a kérdésre, hogy a myoma rendkívüli gyakorisága ellenére az erythrocytosisal való társulása miért olyan ritka. Lehet, hogy ezek a vizsgálatok egy új „erythrocytosis-leiomyoma” entitás felismeréséhez vezethetnek.

A myomás erythrocytosis szindróma kezelése, ha csak nincs abszolút ellenjavallata az uterus vagy csak a myoma [30] sebészi eltávolítása. A műtéti beavatkozás és radikálitása (myomectomy, néha arteria uterina embolisatio) egyedi megfontolást igényel. A myomás erythrocytosis szindróma az erythrocytosis és a daganat nagysága miatt a műtetre megfelelő előkészítés után kerüljön sor.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: F. S.: A beteg vizsgálata, a diagnózis megállapítása, a kezelés irányítása, adatgyűjtés, a kézirat megírása. S. Á., B. E.: A szövettani vizsgálat végzése és dokumentálása. R. K.: A nőgyógyászati műtét végzése. V. B.: Erythropoetinvizsgálatok. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Gráf F, Takácsi-Nagy L. Study of the erythropoietin content of plasma and urine by the Gordon H-R method in polycythemia vera. [A plazma és a vizelet erythropoietin tartalmának vizsgálata Gordon H-R módszerével polycythaemia verában.] *Orv Hetil.* 1968; 109: 399–401. [Hungarian]
- [2] Gidáli J, Fehér I. Diagnostic value of serum erythropoietin levels. [A szérum eritropoetin szint vizsgálatának diagnosztikai jelentősége.] *Orv Hetil.* 1999; 140: 411–415. [Hungarian]
- [3] Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2005; 28: 352: 1779–1790.
- [4] Andrikovics H, Szilvási A, Meggyesi N, et al. Role of the activating mutation Val617Phe of Janus kinase 2 gene in myeloproliferative diseases and significance of its detection. [A 2-es típusú Janus tirozin kináz Val617Phe aktíváló pontmutáció szerepe és kimutatásának jelentősége myeloproliferatív szindrómában.] *Orv Hetil.* 2007; 148: 203–210. [Hungarian]
- [5] McMullin MF, Harrison CN, Ali S, et al. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2019; 184: 176–191. Erratum: *Br J Haematol.* 2019; 185: 198.
- [6] Fleming AR, Markley JC. Polycythemia associated with uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1957; 74: 677–679.
- [7] LevGur M, Levie MD. The myomatous erythrocytosis syndrome: a review. *Obstet Gynecol.* 1995; 86: 1026–1030.
- [8] Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22: 571–588.
- [9] Csatlós É, Rigó J Jr, Szabó I, et al. Uterine leiomyoma. [A méh leiomyomája.] *Orv Hetil.* 2010; 151: 1734–1741. [Hungarian]
- [10] Thomson AP, Marson FG. Polycythaemia with fibroids. *Lancet* 1953; 262 (6789): 759–760.
- [11] Mui J, Yang MM, Cohen T, et al. More than a myoma: a review of myomatous erythrocytosis syndrome. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020; 42: 198–203.e3.
- [12] Yasuda Y, Fujita Y, Musha T, et al. Expression of erythropoietin in human female reproductive organs. *Ital J Anat Embryol.* 2001; 106(Suppl 2): 215–222.
- [13] Chikuma M, Masuda S, Kobayashi T, et al. Tissue-specific regulation of erythropoietin production in the murine kidney, brain, and uterus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 279: E1242–E1248.
- [14] Yokomizo R, Matsuzaki S, Uehara S, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod.* 2002; 8: 441–446.
- [15] Yasuda Y, Masuda S, Chikuma M, et al. Estrogen-dependent production of erythropoietin in uterus and its implication in uterine angiogenesis. *J Biol Chem.* 1998; 273: 25381–25387.
- [16] Sasaki R, Masuda S, Nagao M. Erythropoietin: multiple physiological functions and regulation of biosynthesis. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2000; 64: 1775–1793.
- [17] Yoshida M, Koshiyama M, Fujii H, et al. Erythrocytosis and a fibroid. *Lancet* 1999; 354(9174): 216.
- [18] Vlasveld LT, de Wit CW, Verweij RA, et al. Myomatous erythrocytosis syndrome: further proof for the pathogenic role of erythropoietin. *Neth J Med.* 2008; 66: 283–285.
- [19] Ono Y, Hidaka T, Fukuta K, et al. A case of myomatous erythrocytosis syndrome associated with a large uterine leiomyoma. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014; 2014: 602139.
- [20] Pollio F, Staibano S, Mansueto G, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor system in a large uterine myoma of a patient with myomatous erythrocytosis syndrome: possible relationship with the pathogenesis of unusual tumor size. *Hum Pathol.* 2005; 36: 120–127.
- [21] Yokoyama Y, Shinohara A, Hirokawa M, et al. Erythrocytosis due to an erythropoietin-producing large uterine leiomyoma. *Gynecol Obstet Invest.* 2003; 56: 179–183.
- [22] Asano R, Asai-Sato M, Miyagi Y, et al. Aberrant expression of erythropoietin in uterine leiomyoma: implications in tumor growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: 199.e1–e8.
- [23] Linder D, Gartler SM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas. *Science* 1965; 150(3692): 67–69.
- [24] Cai YR, Diao XL, Wang SF, et al. X-chromosomal inactivation analysis of uterine leiomyomas reveals a common clonal origin of different tumor nodules in some multiple leiomyomas. *Int J Oncol.* 2007; 31: 1379–1389.
- [25] Ono M, Bulun SE, Maruyama T. Tissue-specific stem cells in the myometrium and tumor-initiating cells in leiomyoma. *Biol Reprod.* 2014; 91: 149.
- [26] Bulun SE, Moravek MB, Yin P, et al. Uterine leiomyoma stem cells: linking progesterone to growth. *Semin Reprod Med.* 2015; 33: 357–365.
- [27] Ferrero H. Growth disparities in uterine leiomyomas associated with MED12 mutation. *Fertil Steril.* 2019; 111: 58–59.
- [28] Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of uterine fibroids development. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 6151.
- [29] Asano R, Asai-Sato M, Matsukuma S, et al. Expression of erythropoietin messenger ribonucleic acid in wild-type MED12 uterine leiomyomas under estrogenic influence: new insights into related growth disparities. *Fertil Steril.* 2019; 111: 178–185.
- [30] Gávai M, Hupuczi P, Papp Z. Abdominal myomectomy as an alternative to hysterectomy: analysis of 504 cases. [Abdominalis myomectomia, mint a hysterectomia alternatívája: 504 eset analízise.] *Orv Hetil.* 2006; 147: 971–978. [Hungarian]

(Fekete Sándor dr.,
Budapest, Albert Flórián út 5–7., 1097
e-mail: s.fekete@t-online.hu)