

AZ OSLER-KÓR ELŐFORDULÁSA  
HAJDÚ-BIHAR MEGYÉBENÍrta: VAJDA ISTVÁN, JURCSÁK LÁSZLÓ, MÁRAMAROSI GYÖRGY, GYÓRFFY  
ISTVÁN és SZABADFALVI ANDRÁS(A Hajdú—Bihar Megyei Tanács Kórháza, Debrecen és a Munkaképességsökkenést  
Véleményező Orvosi Bizottság Országos Igazgatósága, Budapest)

A humángenetikai kutatások eredményeit mind több és több, különböző szakterületen működő orvos tartja számon, és igyekszik azokat betegei javára hasznosítani. Mi az OSLER-kóros betegek vonatkozásában törekszünk ilyen célkitűzéseket megvalósítani, továbbá e betegség elterjedtségéről szeretnénk Hajdú-Bihar megyében az eddiginél pontosabb képet kapni, a később említendő szűrővizsgálatok útján.

Jelen közleményünk tárgya a kórházunkban eddig észlelt OSLER-kóros betegek, illetve (mivel öröklődő betegségről van szó) családok ismertetése, kiegészítve néhány vizsgálati eredménnyel és a betegség pathomechanismusára vonatkozó feltevéssel.

## A betegség tünettana

Az OSLER-kór, mely nevét első leírójáról W. OSLER-ről (12) nyerte, általában nem súlyos betegség, de ritkán azzá válhat, sőt halálhoz is vezethet. Fő jellegzetességei: *a testszerte előforduló értágulatok, a belőlük eredő ismétlődő vérzés, és e kóros megnyilvánulások domináns, esetleg intermedier öröklődése.* A vérzés leggyakrabban orrvérzés formájában mutatkozik, de jelentkezhet mint gyomor-bélvérzés, vérvizelés, vagy vérköpés is. A tünetek az esetek egy részében az egész élet folyamán alig nyilvánulnak meg. Más esetekben az életkor előrehaladtával az értágulatok számukban és méretükben egyaránt nőnek, a vérzések belőlük gyakoriakká válnak. A profus orrvérzés vagy gyomor-bélvérzés miatt a beteg életveszélyes állapotba kerülhet. A vérköpés is lehet profus, ha a beteg tüdejében arterio-venosus fistula keletkezik (6). A vérzések következtében kifejlődő vérszegénység lassan állandósul, és a vérzés megszűntekor sem fejlődik vissza, mert a csontvelő kimerül.

Néhány jellemző értágulatot, amelyek sokszor már első megtekintésre útba igazítanak, az 1. 2. és 3. ábrán mutatunk be (lásd a tanulmány végén). A tágulat legtöbbször az erek végágaira lokalizálódik, innen kapta a betegség latin elnevezését: *teleangiectasia hereditaria haemorrhagica.*

Ilyen betegekről, jórészt a beteg családtagokról is, hazánkban már FÖLDVÁRI (4), BENKŐ (1), MÁTÉ és SCHULTHEISZ (9), továbbá LELKES és SIMON (8) is beszámoltak.

## A vizsgált családok ismertetése

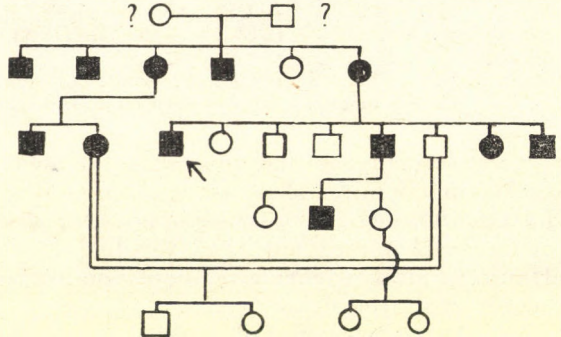
Az első család (4. ábra) probandusát 1956. március hó 16-án kórházunk Fül-orr-gégeosztályáról kaptuk, ahol orrvérzés miatt állt kezelés alatt (a probandust mindegyik családfán nyíllal jelöltük meg, a családfák többi jelei általában a konvencióknak megfelelőek).

A családban rokoni házasság is volt, de genetikai értelemben vett következmények nélkül. A probandus később vérhányás következtében (amely valószínűleg a gyomor értágulataiból származott) hirtelen elhalt.

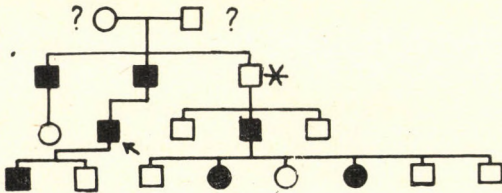
E család átvizsgálása után, feltételezve, hogy a megye területén további OSLER-kóros családok is élnek, ezeket is fel akartuk kutatni. Minthogy az OSLER-kór viszonylag ritka betegség, igyekeztünk a megye orvosi köreiből propagálni: a probandust a kórház tudományos ülésén bemutattuk, a kórképet a körzeti orvosok előtt is ismertettük, majd az OSLER-kór irodalmát is áttekintve az észlelt családot publikáltuk (15). Mégis négy év telt el, míg a második családra ráakadtunk.

Ez újabb család (5. ábra) probandusát szintén Fül-orr-gégeosztályunk utalta hozzánk 1961. szeptember hó 19-én. Az 1. ábra róla készült felvétel. Unokatestvére és annak több gyermeke szintén OSLER-kóros, de ez az unokatestvér nem tudott arról, hogy elhalt apja (a családfán csillaggal jelezve) orrvérzős lett volna. Fel kell tételezni, hogy ez esetben a betegség csökkent expresszivitású volt, azért nem tűnt fel környezetének.

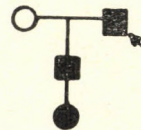
A harmadik család (6. ábra) probandusát, akit a rendelőintézet vészes vérszegénységgel küldött osztályunkra, 1962. május hó 25-én vettük fel. Sem felmenő, sem oldalági rokonai között orrvérzős nem volt, viszont rajta az OSLER-kór tünetei és jelei igen kifejezetten voltak. A 2. ábra róla készült felvétel. Nagyfokú vérszegénysége állandósult. Fia, aki orvos, és szintén OSLER-kóros, sem tudott róla, hogy a betegség apján, saját magán és leányán kívül másan is előfordult volna a családban. Lehetséges, hogy itt az öröklődési menet a probandus szülei egyikénél történt génmutációval kezdődött.



4. ábra: Magyarázat a szövegben  
Abb. 4. Erklärung im Text.

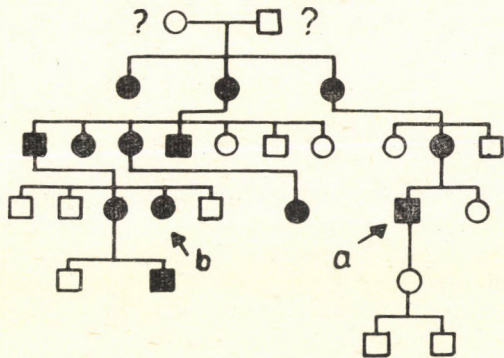


5. ábra: Magyarázat a szövegben  
Abb. 5. Erklärung im Text

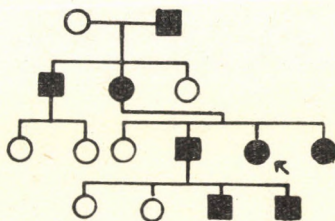


6. ábra: Magyarázat a szövegben  
Abb. 6. Erklärung im Text

A negyedik családnak (7. ábra) tulajdonképpen két probandusa is van, akik közül az egyiket (a nyíl mellett „a”-val jelölve) kórházunk Bórosztálya 1963. március hó 1-én irányította hozzánk (a 3. ábra róla készült felvétel), a másikat (a nyíl mellett „b”-vel jelölve) rendelőintézetből szívelégtelenség miatt küldték kórházba, felvételt 1966. február hó 3-án nyert.



7. ábra: Magyarázat a szövegben  
Abb. 7. Erklärung im Text



8. ábra: Magyarázat a szövegben  
Abb. 8. Erklärung im Text

A családkutatás külön-külön indult meg és csak később derült ki, hogy mindkét probandus ugyanazon családhoz tartozik.

Az ötödik családra (8. ábra) egyik körzeti orvos hívta fel figyelmünket. Két tagját 1966. április hó 13-án vettük fel nagyfokú vérszegénység miatt. E család eléggé kiterjedt, feldolgozásuk részben még folyamatban van.

Nem vagyunk bizonyosak afelől, hogy ezzel az öt családdal Hajdú-Bihar megye minden OSLER-kóros betegét felöleltük. Ezért — minthogy a gyakori orrvérzés az OSLER-kórnak csaknem állandó tünete — a rendelőintézetek fül-orr-gége szakrendelésein öt évre visszamenőleg az orrvérzés miatt kezelteteket kigyűjtjük, átszűrjük (a bőrön és nyálkahártyákon a jellemző értágulatok keresése elégséges), és így reméljük, hogy a még ismeretlen OSLER-kóros családok egy-egy tagját, és ezek nyomán az egész családot megtaláljuk. Ekkor talán lehetőség nyílik a mutált gén frekvenciájának, esetleg a mutációs rátának a becslésére is.

### Vizsgálati eredményeink megvitatása

A családfákról az *autosomális domináns öröklődés* minden kétséget kizáróan megállapítható. A betegség generációkon át jól követhető; minden beteg egyén szülei közül az egyik szintén beteg volt, visszafelé haladva a generációkon át addig, ameddig a jelenleg élők vissza tudnak emlékezni (kivéve az 5. ábra csillaggal jelzett esetét, és a 6. ábra probandusának szüleit); a beteg egyéneknek egészségesekkel kötött házasságából származó beteg és egészséges utódok aránya nem mond ellent a domináns öröklődésnek; egészséges utódnak egészséges egyénnel kötött házassága esetén a tőlük származó utódok is egészségesek.

Van szerző (13), aki az OSLER-kór öröklődésmenetét intermediarnekk minősíti, mivel SNYDER és DOAN esetében (14), ahol mindkét szülő feltehetően

OSLER-kóros volt, az *utód egyre szaporodó értágulatok és egyre bőségesebb vérzések következtében, két és félhónapos korában elhalt.* Ezt az egyedülálló esetet idézik, mint példát arra, hogy OSLER-kóros homozygotáknál a betegség sokkal súlyosabb lefolyású, mint heterozygotáknál, tehát az öröklődésment a domináns és recessív között foglal helyet. Az általunk vizsgált öt családban eddig intermedier öröklődés mellett szóló adatot nem találtunk.

Észlelt betegeinket vér-, és részben vérképzőrendszeri vizsgálatban is részesítettük. Az idősebbeknél a vörösvérsejtek és haemoglobin mennyiségének jelentős csökkenését majdnem mindig megtaláltuk, a fiatalabbaknál már kevésbé, mivel ezeknél az elvesztett vérmennyiséget az élénk csontvelőműködés pótolta. A fehérvérsejtekben és vérlemezkékben eltérést nem találtunk, ugyancsak normális volt a vér alvadékonysága is (a betegséget a haemophiliától már RENDÜ 1896-ban elkülönítette). A családok több tagjánál végzett csontvelővizsgálat két esetben hypoplasziás velőt mutatott.

Súlyos szöveti, szervi elváltozások OSLER-kórnál ritkák, de kétségtelenül előfordulnak (pl. a májban az erek elváltozásán kívül cirrhosis is fellelhető, nagy kiterjedésűek lehetnek a tüdőbeli arterio-venosus fistulák is stb.), ezért felmerülhet az esetleges chromosoma rendellenesség lehetősége. Két betegünk-nél perifériás vérből tenyésztve chromosoma vizsgálat is történt (DR. SCHULER DEZSŐ egyetemi adjunktusnak tartozunk érte köszönettel), de a karyotypuson sem alaki, sem számbeli eltérés nem volt megállapítható. A súlyosabbik beteg (ötödik család probandusa) karyotypusát a 9. ábrán mutatjuk be.

A betegség központi kérdésére — hogyan működik a kóros gén, milyen anyagcsere-folyamatokon keresztül hozza létre a kóros elváltozásokat, vagyis az értágulatokat — jelenleg válaszolni még nem tudunk. Külön kérdés az, hogy ha már az értágulatok létrejöttek, mi idézi elő azok vérzését.

Az értágulatok szövettana nem egységes. Néha angiomiaszerű burjánzás is látható bennük (3), ezért nevezik az amerikaiak angiomatosisnak az OSLER-kórt. MEMMESHEIMER (10) az értágulatok körül a kötőszövet degenerációját figyelte meg, és ezt a folyamatban elsődlegesnek tekintette, amelyet később a támasztékukat vesztett erek tágulata követ. Szerepet tulajdonítottak az erek idegapparátusának is (5), melynek kóros ingerlékenysége vezetne az értágulathoz.

A kórosan elváltozott májat is okolták az értágulatok képződéséért. A máj talán kevesebb histaminaset termel ilyenkor, és az emiatt felszaporodott histamin károsítja az ereket (2), de az is lehet, hogy a beteg májból származó valamilyen ingeranyag segíti elő az értágulatképződést. MILBRANDT (11) véleménye az, hogy az egészségesebb máj olyan anyagot termel, amely az embryonális állapotát még őrző érhálózat burjánzását gátolja, és OSLER-kórnál a máj-laesio miatt ez a gátlás elesik.

Az értágulatok keletkezésének magyarázatához legalább részben hozzájárul KOCH, ESCHER és LEWIS (7) következő megfigyelése: egy OSLER-kóros családból származó 32 éves nőn castratio után rövid idővel értágulatok léptek fel, később orr- és emésztőrendszeri vérzés is jelentkezett; oestrogenek adagolására a vérzés javult, és az értágulatok is csökkentek, az oestrogenek kihagyására a vérzékenység fokozódott és az értágulatok ismét gyarapodtak. Ennek nyomán *kézenfekvő a kapcsolat részben az értágulatok (és vérzések) megjelenése, részben az oestrogen szint csökkenése között.* Az ilyen mechanizmus azonban csak egyike a lehetőségeknek.

Az értágulatokból származó vérzés megindulását külső behatások bizto-

san elősegítik (pl. mechanikus behatás, vagy orrvérzésnél gőzöknek, gázoknak az orr nyálkahártyájára kifejtett izgató hatása, lehajláskor az erek lumenében bekövetkező nyomásfokozódás stb.), de nyilván előidézhetik belső, illetve systemás jellegű tényezők is.

A betegség gyógyítása ez idő szerint csak tüneti lehet. Mindenek előtt óvni kell a beteget azoktól a külső behatásoktól, amelyek a vérzést előidézhetik. Ha a vérzés már megindult, megszüntetése inkább sebészi (fül-orr-gégészeti) feladat, melyet lokális vérzéscsillapítással, stypticus szerek adagolásával, vérátömlesztéssel oldanak meg. A vérzések csökkentésére sikerrel alkalmaznak oestrogen hormont, amelyről nemrégén a magyar irodalomban is beszámoltak (8).

### *Fontosabb gyakorlati vonatkozások*

Az OSLER-kóros betegek felkutatása nem öncélú. Befolyást kell gyakorolni már a neveltetésükre és pályaválasztásukra is, ne kerüljenek olyan munkakörbe, ahol pl. nehéz fizikai terhelés, hajladozás, magas hőmérséklet stb. orrvérzésüket megindíthatja. E betegeket ismerni kell a munkaalkalmasságot elbíráló orvosnak is. Olyan munkakör betöltésére ui. nem alkalmasak, ahol profus vérzés következtében támadt rosszzullétük miatt más emberek életében, vagy nagyobb anyagi értékben eshetne kár, illetve önmaguk kerülnének veszedelembe. A honvédorvos ügyeljen arra, hogy a katonaságnál az ilyen betegek őrszolgálatot vagy arcvonal szolgálatot ne teljesítsenek. Ha véletlenül két OSLER-kóros szándékozna egymással házasságra lépni, figyelmeztessük őket, hogy súlyosan károsodott utódjuk születhet. Mivel a betegség jellegzetes értágulatai gyakran csak a harmadik évtizedtől kezdve alakulnak ki, indokolt a család-kutatás OSLER-kór irányában olyan gyermekeknél és fiataloknál, akiknél értágulatok nem láthatók, de gyakran ismétlődő orrvérzésük van.

\*

Végezetül hálás köszönetünket fejezzük ki DR. MALÁN MIHÁLY és DR. SZABÓ GÁBOR professzoroknak a munkánkhoz nyújtott igen értékes segítségért.

### **Összefoglalás**

Szerzők, miután a betegség főbb tüneteit (értágulatok keletkezése, ezekből eredő ismétlődő vérzések, és e kóros megnyilvánulások öröklődése) ismertetik, bemutatnak öt családot, amelyekben e betegség generációkon át jól követhető. A családfákról leolvasható domináns öröklődési menet mellett megtárgyalják az esetleges intermedier öröklődési menet lehetőségét is. Egyik családban — minthogy a betegség a probandustól számítva csak lemenő ágon volt követhető — felmerült annak lehetősége, hogy a probandus szüleinek egyikénél történt a génmutáció. Foglalkoznak a kóros gén működésének kérdésével, és felemlítik az irodalomban olvasható feltevéseket. A hormonmilieu befolyásolja a betegséget: KOCH, ESCHER és LEWIS 32 éves OSLER-kóros nőbetegénél castratio után értágulatok léptek fel és vérzések is jelentkeztek, míg oestrogen hormon adagolására a beteg állapota javult. Megemlékeznek néhány gyakorlati lehetőségéről, amely a kórkép ismeretéből adódik.

\*

(Előadva a Magyar Biológiai Társaság Debreceni Csoportjának 1967. június 8-i szakülésén, közlésre beérkezett 1967. augusztus 2-án.)

#### IRODALOM

1. BENKŐ, S.: Osler-kór. — Orv. Lapja. 3. (1947) 1124—1129. — 2. CICOVACKI, D.: Zur Pathogenese der Oslerschen Krankheit (Pathogenetische Bedeutung der Leberschädigung und der vegetativen Störungen für die Entstehung der Teleangiectasien). — Wien. klin. Wschr. 53. (1940) 72—77. — 3. CICOVACKI, D., STÖGER, R.: Über die Oslersche Krankheit. — Wien. klin. Wschr. 52. (1939) 708—717. — 4. FÖLDVÁRI, F.: Osler-féle betegség. — Bőrgyógy. Urol. Vener. Szle. 8. (1930) 60. — 5. GOTTRON, H.: Oslersche Krankheit. — Med. Klin. 32. (1936) 1660—1661. — 6. HEYDE, E. C.: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A report of pulmonary arteriovenous fistulae in mother and son; medical (hormonal) and surgical therapy of this disease. — Ann. Int. Med. 41. (1954) 1042—1053. — 7. KOCH, H. J., ESCHER, G. C., LEWIS, J. S.: Hormonal Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. — J. Amer. med. Ass. 149. (1952) 1376—1380. — 8. LELKES, K., SIMON, G.: Nemi hormonok hatása a vérzécslapításra. — Fogorv. Szle. 59. (1966) 33—37. — 9. MÁTÉ, K., SCHULTHEISZ, E.: Osler-kór, oingenitális vitium és ovalocytosis együttes előfordulása. — Orv. Hetil. 100. (1959) 1159—1160. — 10. MEMMESHEIMER, A. M.: Zur Pathogenese der sogenannten essentiellen Teleangiectasien. — Derm. Ztschr. 53. (1928) 399—413. — 11. MILBRANDT, W.: Erfolgreiche Lebertherapie bei einem Fall von Teleangiectasia hämorrhagica hereditaria (Osler's disease) mit Leberstörung. — Arch. f. Derm. Syphil. 166. (1932) 34—39. — 12. OSLER, W.: On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. — Bull. Johns Hopkins Hosp. 12. (1901) 333—337. — 13. ROBERTS, J. A. F.: An introduction to medical genetics. (III. kiadás) Oxford. 1965. 77—78. — 14. SNYDER, L. H., DOAN, C. A.: Studies in human inheritance. XXV. Is the homozygous form of multiple telangiectasia lethal? — J. Lab. Clin. Med. 29. (1944) 1211—1216. — 15. VAJDA, I., GYÖRFFY, I., HELD, K.: Osler-kórral terhelt család. — Orv. Hetil. 98. (1957) 1415—1418.

#### DAS VORKOMMEN DER OSLER'SCHEN KRANKHEIT IM LANDESBEZIRK HAJDÚ BIHAR (UNGARN)

von I. Vajda, L. Jurcsák, Gy. Máramarosi, J. Györffy, A. Szabadfalvi

(Zusammenfassung)

Die Verfasser stellen, nachdem sie die Hauptsymptomen der Krankheit (die Entstehung der Gefäßerweiterungen, die aus diesen resultierenden wiederholten Blutungen, sowie die Vererbung dieser pathologischen Veränderungen) erörtern, fünf durch diese Krankheit befallenen Familien vor, in welchen diese Krankheit gut zu verfolgen ist. Nebst des vom Familienstammbaum ablesbaren dominanten Erbgang, wird auch die Möglichkeit eines eventuell intermediären Erbganges besprochen. In der einen Familie — nachdem die Krankheit vom Probanden gerechnet, nur in absteigender Linie zu verfolgen war — ist die Möglichkeit dessen aufgetaucht, daß die Genmutation bei einem der Eltern des Probanden geschah. Verfasser beschäftigen sich mit der Funktion des pathologischen Gens und erwähnen die in der Literatur auffindbaren Vermutungen. Das Hormonmilieu beeinflusst die Krankheit: bei der 32 jährigen Patientin von Koch, Escher und Lewis, die von der Osler'schen Krankheit befallen war, tarten nach Kastration Gefäßerweiterungen und Blutungen auf, wogegen auf Verabreichung von Oestrogenhormon der Zustand der Patientin sich besserte. Verfasser erinnern an einige praktische Möglichkeiten, die sich aus der Kenntnis des Krankheitsbildes ergeben.

A szerzők címe: DR. VAJDA, ISTVÁN, Debrecen, Bartók Béla út 4. Megyei Kórház  
DR. JURCSÁK, LÁSZLÓ, Debrecen, Bartók Béla út 3. Megyei Kórház  
DR. MÁRAMAROSI, GYÖRGY, Debrecen, Bartók Béla út 3. Megyei Kórház  
DR. GYÖRFFY, ISTVÁN, Debrecen, Bethlen u. 11—17. Megyei Rendelőintézet  
DR. SZABADFALVI, ANDRÁS, Debrecen, Bartók Béla út 4. Megyei Kórház



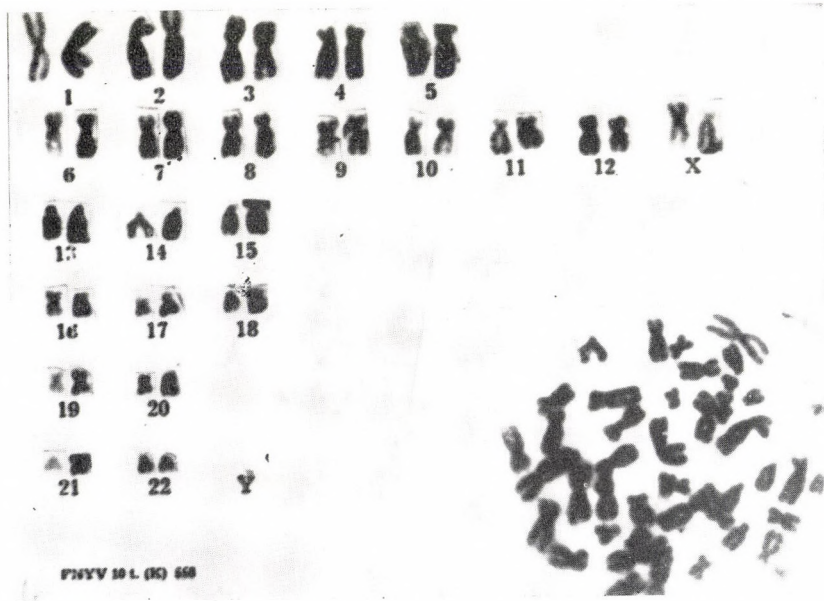
1. ábra: Értágulatok az alsó és felső ajakon  
Abb. 1. Gefäßerweiterungen an der unteren und oberen Lippen



2. ábra: Értágulatok az ajakon és a nyelven  
Abb. 2. Gefäßerweiterungen an der Lippe und der Zunge



3. ábra: Értágulatok a tenyéren és az ujjvégeken  
Abb. 3. Gefäßerweiterungen an der Handfläche und an den Fingerspitzen



9. ábra: Magyarázat a szövegben  
Abb. 9. Erklärung im Text